Über Betaïne.

Mit einem Anhang:

Reaktionen des Chlordimethylamins.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät
(Sektion II)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Ernst Kahn
aus Frankfurt a. M.

München im Juni 1904.
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse 1.

Über Betaïne.

Mit einem Anhang:

Reaktionen des Chlordimethylamins.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät
(Sektion II)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Ernst Kahn
aus Frankfurt a. M.

München im Juni 1904.
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse 1.

Meiner lieben Mutter gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen hochverehrten Lehrern Herrn Professor Dr. R. Willstätter, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie Herrn Geheimrat Professor Dr. A. v. Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Inhaltsverzeichnis.

Über Betaïne.

Seite.

Einleitung 1

I. Kapitel. Anlagerung organischer Säureester an tertiäre Amine:

a) Theoretisches 19

b) Experimentelles:

1. Benzoësäuremethylester und Trimethylamin 21
2. Essigsäuremethylester und Trimethylamin 22
3. Oxalsäuredimethylester und Trimethylamin 23
4. Phtalsäuredimethylester und Trimethylamin 25
5. Benzoësäuremethylester und Dimethylanilin 26

II. Kapitel. Isomerisation der α-Betaïne unter Druck; Versuche in der γ-Reihe:

a) Theoretisches 27

b) Experimentelles: 29

1. Erhitzen von Betaïn unter Druck 29
2. Erhitzen von Triäthylbetaïn unter Druck 30
3. γ-Butyrolacton und Trimethylamin 31

III. Kapitel. δ-Trimethylvalerobetaïn:

a) Theoretisches 32

b) Experimentelles:

1. Darstellung des Betaïns 36
2. Verhalten des Betaïns in der Hitze 39
3. Verhalten des δ-Dimethylamidovaleriansäuremethylesters in der Hitze 41

IV. Kapitel. Aromatische Betaïne:

a) Theoretisches 43

b) Experimentelles:

A) Trimethylanthranilsäurebetaïn:

1. Methylierte Anthranilsäure vom Smp. 179° 51
2. Jodhydrat einer methylierten Anthranilsäure vom Smp. 175° 53
3. Dimethylanthranilsäuremethylester 57
4. Bildung und Verhalten des Esters und seines Jodmethylates 62
5. Das Betaïn und seine Derivate 65
6. Verhalten des Betaïns in der Hitze 68

B) p-Trimethylbenzbetaïn und sein Verhalten in der Hitze . . 70

C) Dimethylphenylbetaïn:

1. Darstellung und Derivate 72
2. Verhalten des Betaïns beim Erhitzen 76

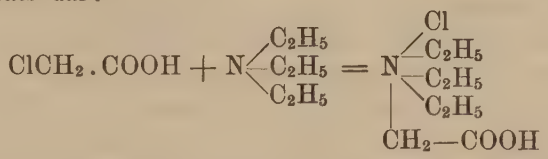
V. Kapitel. Verhalten der Betaïne und Amidocarbonsäuren gegen Natriumamalgam:
a) Theoretisches 79
b) Experimentelles:
1. Trimethylanthranilsäurebetaïn 81
2. m-Trimethylbenzbetaïn 82
3. p-Trimethylbenzbetaïn 83
4. Dimethylphenylbetaïn 83
5. Dimethylanthranilsäure 84

Anhang.

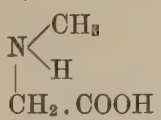
Reaktionen des Chlordimethylamins:
a) Theoretisches 85
b) Experimentelles:
1. Trimethylamin und Chlordimethylamin 89
2. Silber und Chlordimethylamin 90

Einleitung.

Den ersten Repräsentanten einer neuen Klasse organischer Körper, der erschöpfend alkylierten Amidocarbonsäuren, wurde im Anfange der 60er Jahre von A. W. Hofmann[1]) entdeckt. Im Verlaufe seiner klassischen Untersuchungen über Amine und Phosphine stellte Hofmann durch Vereinigung von Triäthylamin und Chloressigsäureäthylester das dreifach äthylierte Glycocoll in Form seines Esterchlorhydrats dar:



Bald darauf erschienen Arbeiten von A. Husemann und W. Marmé[2]), die aus dem „gemeinen Teufelszwirn", dem Lycium barbarum, ein neues Alkaloïd isolierten von der Zusammensetzung: $C_5H_{13}O_3N$, welchem sie den Namen „Lycin" beilegten. Seinem physikalischen und chemischen Verhalten nach steht dieses Lycin, wie die Autoren erwähnten, dem Sarcosin:



sehr nahe. Husemann und Marmé klärten die Konstitution ihres Alkaloïds nicht weiter auf; erst lange nachher zeigte es sich, dafs das mit seinen Derivaten beschriebene Lycin identisch ist mit dem Stoffe, den bald darauf O. Liebreich[3]) und C. Scheibler[4]) unabhängig von einander auf ganz verschiedenen Wegen entdeckten.

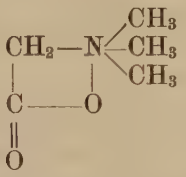
1) A. W. Hofmann, Proceedings of The royal Society (1860—62); Ber. 2, 525.

2) A. Husemann u. W. Marmé, Ann. d. Chemie Suppl. II, 383 (1863) III, 245 (1864), Arch. d. Pharm. 206, 216 (1875).

3) O. Liebreich, Ber. 2, 12, 167 (1869) und ebenda 3, 161 (1870).

4) C. Scheibler, Ber. 2, 292 (1869) und ebenda 3, 155 (1870). Vgl. auch Zeitschr. f. Chemie 9, 279 (1866).

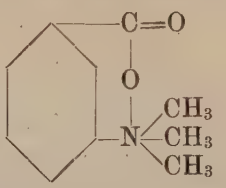
Liebreich gewann das Oxyneurin durch vorsichtige Oxydation des Cholins (Bilineurins), während gleichzeitig Scheibler dieselbe Substanz aus dem Safte der Zuckerrübe (Beta vulgaris) isolierte und als „Betaïn“ bezeichnete. Dafs in dem so verschieden gewonnenen Produkt das Trimethylderivat des Glycocolls entsprechend der Formel



vorliegt, bewies Liebreich durch die synthetische Bildung desselben aus Trimethylamin und Chloressigsäure.

Peter Griefs[1]) erweiterte diese Klasse von Verbindungen durch seine schönen Untersuchungen über dreifach, bzw. sechsfach methylierte aromatische Amido- und Diamidosäuren. Aufserdem fand er eine glatte Methode zur Bildung des typischen Betaïns aus Glycocoll[2]) durch erschöpfende Methylierung mit Jodmethyl in alkalischer Lösung. Auf die nämliche Weise gelangte er auch in der aromatischen Reihe zu den anderen von ihm untersuchten Betaïnen, zur trimethylierten m-Amidobenzoësäure, zur trimethylierten Amidoanissäure und zu den sechsfach methylierten Diaminobenzoësäuren.

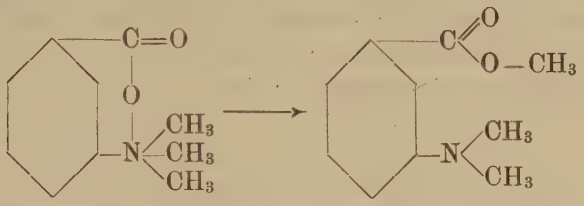
Griefs übertrug demgemäfs den Namen des gewöhnlichen Betaïns auf die ganze Klasse dieser ähnlich zusammengesetzten Verbindungen und vervollständigte durch Anführung der Alkyl- und Säureradikale deren Bezeichnung. So nannte er z. B. die trimethylierte m-Amidobenzoësäure kurz m-Trimethylbenzbetaïn und legte ihr die Formel bei:



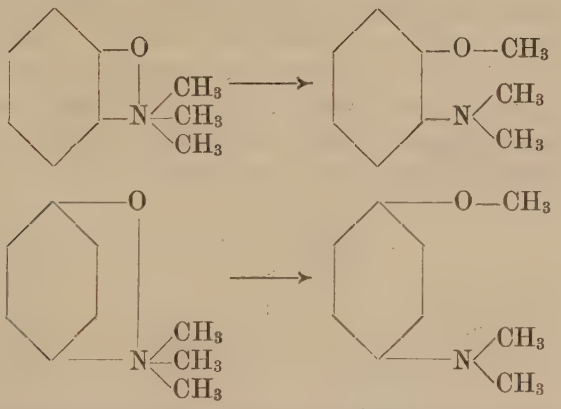
Von grofsem Interesse ist die Reaktion, die Griefs beim Schmelzen des wasserfreien m-Trimethylbenzbetaïns wahrnahm. Seiner Beobachtung entging es nicht, dafs dieses Betaïn bei der Verflüssigung eine Veränderung erleidet. Die geschmolzene Substanz erstarrte nicht wieder beim Erkalten und stellte nach Griefs den isomeren Methylester der m-Dimethylamidobenzoësäure dar.

1) Peter Griefs, Ber. 6, 585 (1873), 7, 39 (1874).
2) Peter Griefs, Ber. 8, 1408 (1875).

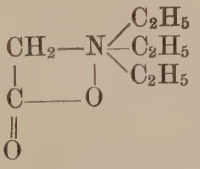
Die Beziehungen zwischen beiden Isomeren veranschaulicht folgendes Schema:



Aufserdem deutete er an, dafs sich das Trimethylanisbetaïn analog verhalte und später[1]) fand er dieselbe Umlagerung bei Phenolbetaïnen. Das o-Trimethylphenolammonium gibt z. B. in der Hitze o-Dimethylaminoanisol und ganz entsprechend verhält sich die p-Verbindung:



In eingehenden Untersuchungen, welche bald nach den Arbeiten von Griefs erschienen, beschäftigte sich J. W. Brühl[2]) mit dem Studium des fünfwertigen Stickstoffes und im besonderen mit dem Verhalten des Triäthylglycocolls in der Hitze, wobei er zu dem Schlusse kam, dafs letzterem die Formel:



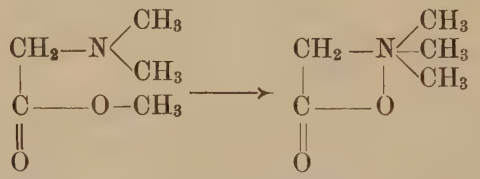
zukomme.

Diese Auffassung der inneren Ammoniumsalzbildung, die schon Griefs bei seinen Versuchen in der aromatischen Reihe angenommen hatte, fand in jüngster Zeit eine weitere einwandfreie Bestätigung durch die Bildung des typischen Betaïns aus dem isomeren Dimethyl-

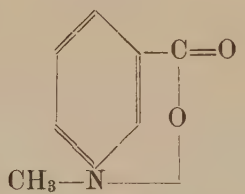
1) Ber. 6, 585 (1873), 7, 39 (1874).

2) Ann. d. Chemie 177, 199 (1875).

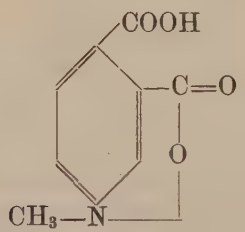
amidoessigsäuremethylester. R. Willstätter[1]) erhielt durch Erhitzen des Esters über seinen Siedepunkt reines Betaïn, das mit der längst bekannten, von oben zitierten Autoren entdeckten Verbindung übereinstimmte. In wasserfreier Form trat das Betaïn hier zum ersten Male als Reaktionsprodukt auf.



Bevor ich auf die erwähnte Arbeit Willstätters näher eingehe, will ich auf die Bedeutung hinweisen, welche die Betaïne für die Alkaloïdchemie besitzen. Mehrfach kommen in der Natur Betaïne sowohl als Alkaloïde, wie als Abbauprodukte derselben vor. So ist z. B. Trigonellin, das von J. Jahns[2]) neben Cholin in den Bockshornsamen entdeckt wurde, das Methylbetaïn der Nikotinsäure und besitzt nachstehende Konstitution:



Durch Oxydation von Cotarnin $C_{12}H_{13}O_3N$, einem Spaltungsprodukt des Narkotins erhielt F. Wöhler[3]) die „Apophyllensäure" ein Methylbetaïn der Cinchomeronsäure, welche in Untersuchungen jüngsten Datums A. Kirpal[4]) als ein γ-carboxyliertes Nikotinsäuremethylbetaïn anspricht:

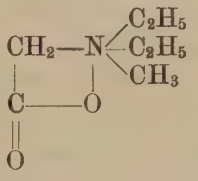


1) Ber. 35, 585 (1902).
2) Ber. 18, 2518 (1885).
3) Ann. d. Chem. Pharm. 50, 24 (1844).
4) Monatsh. f. Chemie 24, 520 (1903).

Willstätter hat mit seinen interessanten Arbeiten „über Betaïne“ im wesentlichen zweierlei erreicht. Einerseits lehrten die Untersuchungen von α-, β-, γ-Betaïnen im Verhalten der Aminosäuren die vollständige Abhängigkeit von der Stellung der basischen Gruppe zum Carboxyl kennen, die erst dann deutlich hervortritt, wenn man die erschöpfend alkylierten Verbindungen vergleicht.

Andererseits konnte Willstätter aus dem verschiedenartigen Verhalten der Betaïne wertvolle Schlüsse ziehen auf die genauere Formulierung zahlreicher Abbauprodukte von Alkaloïden, deren Konstitution noch zweifelhaft war.

In Anlehnung an die Bezeichnungsweise der Betaïne durch Griefs schlug Willstätter folgende einheitliche Nomenclatur vor: „Je nach der Stellung der Amidogruppe sollen die Betaïne α-, β-, γ-, δ-Betaïne genannt und die Bezeichnung durch Anführung der Alkyl- und Säureradikale vervollständigt werden; also z. B. Trimethylbutyrobetaïn; das typische Betaïn bleibe kurzweg „Betaïn“ genannt und auch bei den übrigen Acetobetaïnen möge die Nennung des Säureradikals wegfallen, z. B. Methyldiäthylbetaïn für:

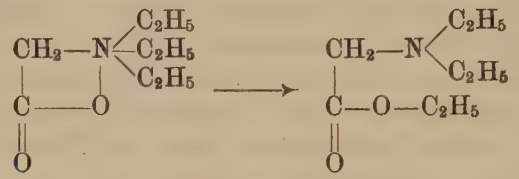


Sämtliche α-Betaïne zeigen beim Erhitzen in wasserfreier Form das nämliche Verhalten. Einige Zeit auf Schmelztemperatur erhitzt, verwandeln sie sich in die isomeren Ester und zwar wandert bei Betaïnen mit verschiedenen Alkylradikalen stets die kleinere Gruppe an das Carboxyl. Untersucht wurden folgende α-Betaïne:

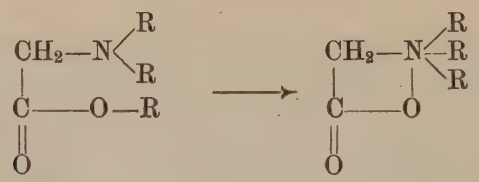
1. Trimethylbetaïn ⟶ Methylester der Dimethylamidoessigsäure.
2. Triäthylbetaïn ⟶ Äthylester der Diäthylamidoessigsäure.
3. Dimethyl-äthylbetaïn ⟶ Methylester der Methyl-äthylamidoessigsäure.
4. Methyl-diäthylbetaïn ⟶ Methylester der Diäthylamidoessigsäure.

Diese Umlagerung der Betaïne in die isomeren Ester war nicht neu, sie war lediglich in der aliphatischen Reihe noch nicht beobachtet worden. Immerhin war die Übertragung der Reaktion auf die

Fettreihe keine selbstverständliche, da auch Brühl sich nach den Arbeiten Griefs' eingehend mit dem Verhalten der aliphatischen Betaïne in der Hitze beschäftigt und ausdrücklich auf die Untersuchungen von Griefs Bezug genommen hatte. Brühl glaubte zu beobachten, dafs das Triäthylbetaïn fast unzersetzt als solches destilliere und zog daraus wichtige Folgerungen hinsichtlich der Fünfwertigkeit des Stickstoffs und der Natur der Ammoniumverbindungen. Die Existenzfähigkeit einer solchen in dampfförmigem Zustande sollte dadurch bewiesen sein. Nach den Versuchen Willstätters verhält sich jedoch das Triäthylbetaïn wie alle anderen Betaïne dieser Reihe und liefert den isomeren Ester der Diäthylaminoessigsäure gemäfs folgendem Schema:



Durchaus neu war die von Willstätter beobachtete Umkehrung der beschriebenen Reaktion, die Betaïnisierung der Ester tertiärer Aminosäuren beim Erhitzen über deren Siedepunkt. Bei dem Dimethylamidoessigsäuremethylester, aber auch fast nur bei diesem, verläuft die Reaktion sehr glatt entsprechend dem Schema:

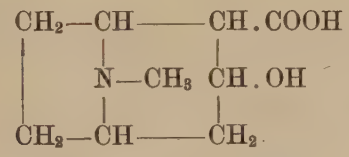


Bei den anderen α-Aminoestern ist das verfügbare Temperaturintervall zwischen dem Siedepunkt des Esters und dem Zersetzungspunkt des Betaïns kein so günstiges, was die Betaïnisierung erschwert. Immerhin konnte in solchen Fällen, wie beim Diäthylaminoessigsäuremethylester und beim Dimethylessigsäureäthylester die vorübergehend stattfindende „intramolekulare Alkylierung" durch die Beobachtung bewiesen werden, dafs unter den Bedingungen der Betaïnisierung tertiäre Amine abgespalten wurden, die wohl nur von intermediär gebildeten Betaïnen herrühren können.

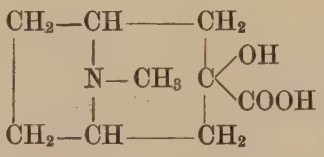
Das einfachste Betaïn der β-Reihe, das β-Trimethylpropiobetaïn, zeigt ein wesentlich verschiedenes Verhalten. Während α-Betaïne,

wie auch das γ-Butyrobetaïn selbst bei längerem Erhitzen in wässeriger Lösung gegen Alkali vollkommen beständig sind, zeigt das β-Trimethylpropiobetaïn eine auffallende Unbeständigkeit und spaltet mit Leichtigkeit Trimethylamin ab, unter Bildung der α-β-ungesättigten Säure, der Acrylsäure. Diese beobachtete Unbeständigkeit des einfachsten β-Betaïns gegen Alkali war von besonderer Wichtigkeit und gab Willstätter einen Schlüssel, um in der Gruppe des Tropins, Ecgonins und des Granatanins zahlreiche Widersprüche zu klären. Beispielsweise ist Ecgoninjodmethylat alkaliunbeständig, während das Esterjodmethylat des α-Ecgonins alkalibeständig ist. Ecgonin (I) ist eine β-Aminosäure, während ihr Isomeres das α-Ecgonin (II) eine γ-Säure darstellt.

I.

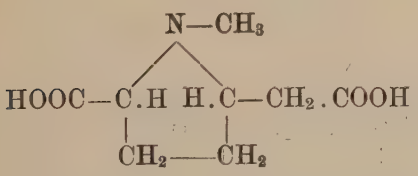


II.

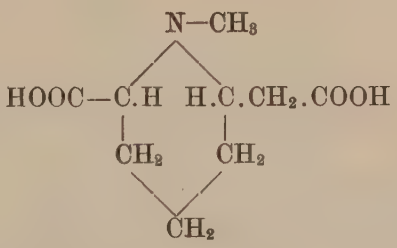


Die Erklärung des Verhaltens der Jodmethylate erlaubt noch eine weitere Anwendung. Zahlreiche Abbauprodukte, deren Konstitution zweifelhaft war, konnte Willstätter genauer formulieren. Man war z. B. bei der erschöpfenden Methylierung der Tropinsäure (I), der Methylgranatsäure (II) und des Hydroecgonidins (III) in Ungewifsheit, an welcher Stelle des Ringes die Ablösung des Stickstoffs erfolgt.

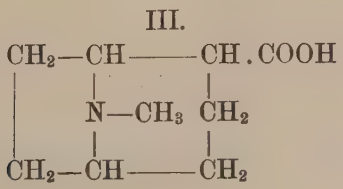
I.



II.

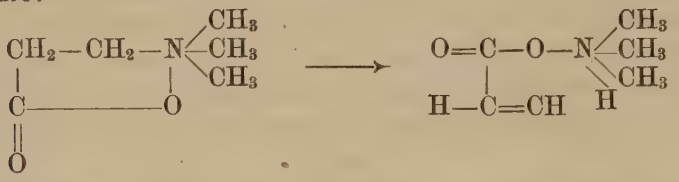


III.



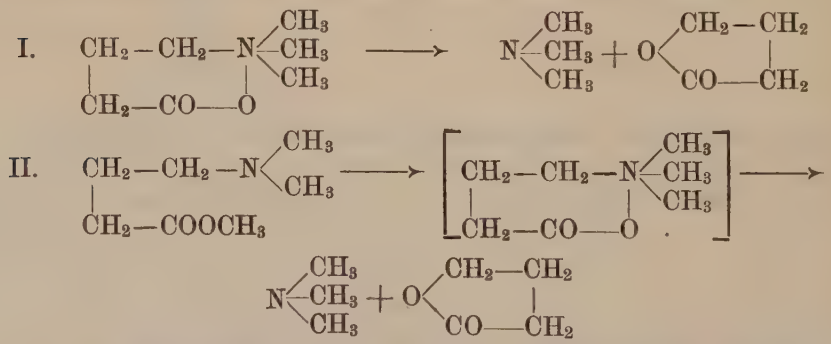
In allen solchen Fällen wird der Stickstoff bei der erschöpfenden Methylierung zuerst von dem zum Carboxyl β-ständigen Kohlenstoffatom abgelöst.

In der Reihe der β-Betaïne isomerisiert sich das Betaïn nicht zum Ester, sondern in wasserfreier Form auf 136° erhitzt, verwandelt sich das Trimethylpropiobetaïn in das Trimethylaminsalz der Acrylsäure:



Der isomere Ester, der β-Dimethylamidopropionsäuremethylester (Siedep. 155°), verhält sich ähnlich beim Überhitzen wie der Dimethylamidoessigsäuremethylester. Bei 180° erhielt Willstätter das β-Trimethylpropiobetaïn und Spaltungsprodukte desselben.

Das γ-Trimethylbutyrobetaïn (I) zerfällt in der Hitze in Butyrolacton und Trimethylamin; der isomere γ-Dimethylamidobuttersäuremethylester (II) liefert bei einer Temperatur, die dem Zersetzungspunkt des Betaïns nahe liegt, zwar nicht das Betaïn selbst, so doch die Spaltungsprodukte desselben: Trimethylamin und Lacton.

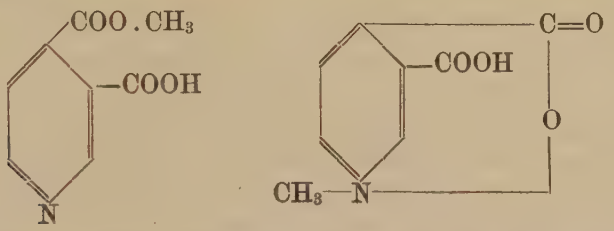


Fast gleichzeitig mit Willstätters Arbeit erschien eine Veröffentlichung A. Kirpals[1]) über eine Reaktion in der Pyridinreihe,

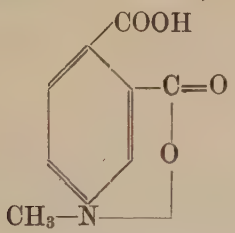
1) Monatsh. f. Chemie 23, 229 (1902). Kirpals Arbeit wurde am 9. Januar 1902, Willstätters am 4. Januar desselben Jahres vorgelegt.

die der von Willstätter gefundenen Betaïnisierung der isomeren Ester vollkommen analog ist.

Beim längeren Erhitzen von Cinchomeronsäure-γ-Methylester auf 154° vollzieht sich eine Umlagerung der Substanz in die isomere Apophyllensäure. Da zur Zeit des Erscheinens dieser Arbeit diese Säure noch allgemein als β-carboxyliertes Isonikotinsäurebetaïn aufgefafst wurde, so kleidete Kirpal den Verlauf der Reaktion in folgendes Schema:



Bald darauf beobachtete K. Kaas[1]) eine ähnliche Umwandlung in Apophyllensäure beim Erhitzen des Cinchomeron-β-Methylesters. Der Verlauf dieser Reaktion legte die Vermutung nahe, dafs der Alkylierung des Stickstoffs die Bildung von γ-Ester vorausginge. Die frühere Auffassung der Struktur der Apophyllensäure, sowie deren Entstehen aus den beiden isomeren Estern der Cinchomeronsäure, wäre damit hinlänglich erklärt, wenn nicht Kirpal[2]) auf anderem Wege bewiesen hätte, dafs Apophyllensäure ein γ-carboxyliertes Nikotinsäuremethylbetaïn ist:

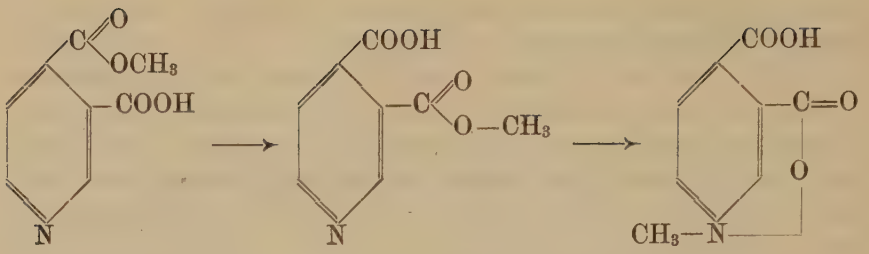


Hieraus mufs geschlossen werden, dafs die von Kirpal entdeckte Umlagerung des γ-Esters nicht nach obigem Schema verläuft, dafs vielmehr zunächst Austausch der Methylgruppe mit dem Wasserstoffatom des β-Carboxyls stattfindet und hierauf der gebildete Cinchomeronsäure-β-Methylester sich zum Betaïn, zur Apophyllensäure isomerisiert:

---

1) Monatsh. f. Chemie 23, 681 (1902).

2) Monatsh. f. Chemie 24, 520 (1903).



In der nachfolgenden Arbeit soll eine intermolekulare Reaktion beschrieben werden, die der besprochenen Betaïnisierung der Aminosäureester entspricht, nämlich die Anlagerung organischer Säureester an tertiäre Amine. Zur Erweiterung der Untersuchung von Betaïnen in der Fettreihe habe ich das δ-Trimethylvalerobetaïn dargestellt, um dessen Verhalten in der Hitze zu studieren. Anschliefsend an die ältere Arbeit von Griefs und die neueren Versuche von Willstätter habe ich weiterhin eine Reihe aromatischer Betaïne und einen Repräsentanten der fettaromatischen Betaïne untersucht. Wenn die Versuche auch in erster Linie das Verhalten in der Hitze betrafen, so ergab sich dabei doch unter anderem auch ein theoretisch wichtiger Unterschied zwischen den aromatischen und den aliphatischen Betaïnen in bezug auf ihr Verhalten gegen Natriumamalgam.

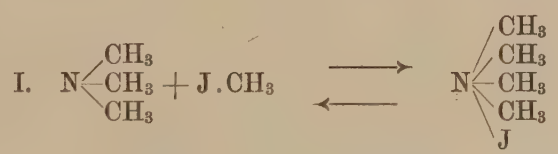
Ich habe mein experimentelles Material in fünf Kapiteln zusammengefafst, denen die jeweiligen theoretischen Erörterungen vorangestellt sind.

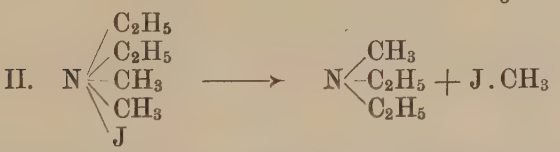
I. Kapitel.

Anlagerung organischer Säureester an tertiäre Amine.[1])

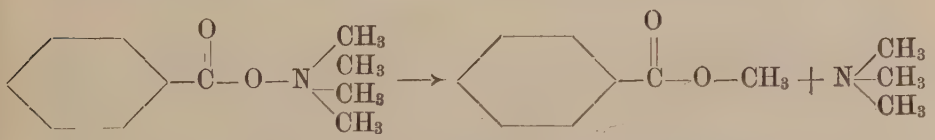
Theoretisches.

Die Ester organischer Säuren lagern sich bekanntlich an tertiäre Amine unter Bildung von Tetraalkylammoniumsalzen an, die in der Hitze wieder in tertiäre Basen und Säureester zerfallen, wie A. T. Lawson und N. Collie[2]) bei mehreren Salzen zeigten. Bei der Untersuchung anorganischer Ammoniumsalze mit verschiedenen Alkylradikalen auf ihr Verhalten beim Erhitzen beobachteten N. Collie und J. B. Schryver[3]), dafs bei der Spaltung in tertiäre Amine und Säureester stets das kleinste Radikal vom Stickstoff losgelöst wird.





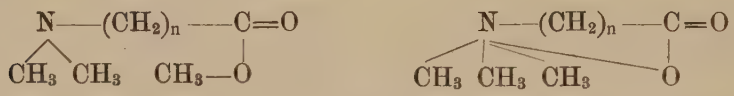
Die nämliche Spaltung in Ester und tertiäres Amin erfahren zufolge der Untersuchungen von A. T. Lawson und N. Collie[4]) auch die Tetraalkylammoniumsalze organischer Säuren bei hoher Temperatur z. B.:



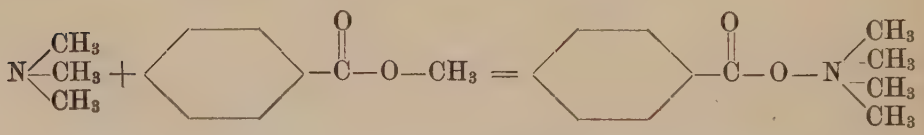
1) Siehe R. Willstätter u. W. Kahn, Ber. 35, 2757 (1902).
2) Journ. chem. Soc. 53, 625 (1888).
3) Ebenda 57, 767 (1900).
4) Ebenda 53, 625 (1888).

Hingegen ist die Vereinigung von Nitrilbasen mit den Estern organischer Säuren noch nicht beobachtet worden; man nimmt vielmehr allgemein an, dafs die Trialkylamine mit den organischen Säureestern nicht zu reagieren vermögen, seitdem A. W. Hofmann für Oxalester und Triäthylamin dies ausgesprochen und auf das verschiedenartige Verhalten der Basen gegen Oxalester eine wertvolle Trennungsmethode gegründet hat.

Wie ich in der Einleitung schon erwähnt, hat Willstätter gezeigt, dafs sich die Ester dialkylierter α-, β- und γ-Aminosäuren der Fettreihe beim Erhitzen über den Siedepunkt in die isomeren Betaïne bzw. in Spaltungsprodukte derselben umwandeln; in diesen Fällen erfolgt mithin intramolekular Addition des Esters an die tertiär-basische Gruppe unter Bildung eines Ammoniumsalzes, entsprechend dem Schema:



Ich habe nun beobachtet, dafs die nämliche Reaktion auch intermolekular überraschend leicht stattfindet. Schon in der Kälte beginnt die Einwirkung der Ester auf die Amine, welche sich durch Abscheidung kleiner Kristalle kenntlich zeigt. Trimethylamin addiert bei 80—160° Benzoesäuremethylester unter Bildung von Tetramethylammoniumbenzoat nach der Gleichung:



Mit Essigsäuremethylester liefert das Amin Tetramethylammoniumacetat und zwar infolge einer Nebenreaktion ein saures Salz.

Die Ester zweibasischer Säuren, Oxalsäuredimethylester und Phtalsäuredimethylester, vereinigen sich mit einem Molekül Trimethylamin (schwieriger mit Triäthylamin) zum estersauren Tetraalkylammoniumsalz; in diesen Fällen beginnt die Addition schon in der Kälte reichlich und wird in der Hitze quantitativ.

Dimethylanilin reagiert hingegen nicht mit Benzoësäuremethylester, auch nicht beim Erhitzen im Rohr bis auf ca. 300°.

Von den hier untersuchten Estern bildet nur der Benzoësäuremethylester ein bekanntes, von A. T. Lawson und N. Collie[1]) beschriebenes Salz, das dieselben aus Tetramethylammoniumhydroxyd und Benzoësäure darstellten. Das von mir erhaltene Produkt stimmt in seinem chemischen Verhalten vollkommen überein mit jenem Körper, zeigt die charakteristischen Fällungen eines quaternären Ammoniumsalzes, besitzt jedoch einen niedrigeren Schmelzpunkt 192°, während die zitierten Autoren 220—230° angeben. Da ich diese Differenz nicht auf eine Unreinheit meines Präparates zurückführen kann, nehme ich an, dafs von jenen der Schmelzpunkt anscheinend nicht im Kapillarrohr, sondern bei der Zersetzung einer gröfseren Menge Substanz bestimmt worden ist.

Experimentelles.

Bei sämtlichen Versuchen wurde trockenes, gasförmiges Trimethylamin unter Eiskühlung in graduierte Einschmelzröhen geleitet. Dieselben enthielten die Säureester und wurden gleich nach dem Füllen mit der erforderlichen Menge kondensierten Amins vorsichtig zugeschmolzen. Während aller Operationen mufste der Zutritt von Feuchtigkeit auf das Sorgfältigste vermieden werden. Die Verarbeitung des Reaktionsproduktes geschah durch Verdünnen des Röhreninhaltes mit wasserfreiem Äther, Absaugen des kristallinischen Additionsproduktes und Nachwaschen mit Äther. Wegen der äufserst hygroskopischen Eigenschaften der Ammoniumsalze ist möglichst rasches Arbeiten geboten; für die Analyse wurden die Substanzen in Wägeröhrchen mit eingeschliffenen Stopfen bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

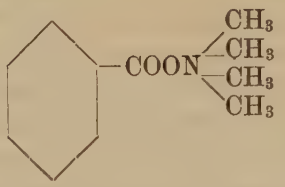
Trimethylamin und Benzoësäuremethylester.

Schon bei kurzem Erwärmen von Trimethylamin und 1 Mol.-Gew. Benzoësäuremethylester auf 80° bildet sich das quaternäre Salz in erheblicher Menge; die beste Ausbeute, nämlich 50% der theoretischen, erhielt ich durch 7 Stunden dauerndes Erhitzen von 10 g Amin mit 23,5 g Ester auf 160°, während sich bei höherer Temperatur die Ausscheidung vermindert.

---

1) Zit. Angaben.

Das schon von den früher zitierten Autoren beschriebene Tetramethylammoniumbenzoat:



gewinnt man auf diese Weise direkt vollkommen rein in schönen, langen, farblosen Nadel, welche bei ca. 192° schmelzen und kurz darauf sich zu zersetzen beginnen.

In absolutem Alkohol ist es sehr leicht löslich. Das Salz zeigt neutrale Reaktion, entwickelt beim Kochen mit Alkalien keine Spur von Amin und gibt mit Jodkaliumlösung eine Fällung des charakteristischen Tetramethylammoniumjodids.

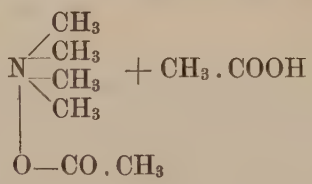
Analysen:

0,1642 g Substanz gaben 11,0 ccm N bei 19° und 723 mm
0,1403 g „ „ 0,3478 g CO_2 und 0,1374 g H_2O

Berechnet für: $C_{11}H_{17}O_2N$:	Gefunden:
N = 7,19%	7,31%
C = 67,62%	67,61%
H = 8,79%	8,87%

Trimethylamin und Essigsäuremethylester.

10 g Trimethylamin wurden mit der molekularen Menge, d. i. 12,7 g Methylacetat, 7 Stunden lang auf 170° erhitzt; in den ausgeschiedenen, schön weifsen, aber ungemein zerfliefslichen Kristallen lag nicht das von Lawson und Collie dargestellte Tetramethylammoniumacetat vor, sondern das noch nicht beschriebene saure Salz,



dessen Entstehung ich einem trotz Ausschlusses jeglichen Wassers erfolgten partiellen Zerfall des Esters zuschreiben mufs.

Das Additionsprodukt schmilzt unscharf bei 90° und erleidet bei ca. 195° Zersetzung; es reagiert sauer, entbindet Kohlensäure aus Sodalösung, gibt kein flüchtiges Amin ab und wird durch Jodkalium

gefällt. Die Substanz verliert Essigsäure nicht beim Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure. Die Bestimmung der Essigsäure durch Abscheidung als Silberacetat sprach für die angenommene Zusammensetzung.

Ich machte bei diesem Versuch die Beobachtung, daſs bei nicht ganz gewissenhaftem Einhalten der hauptsächlichen Versuchsbedingung, Ausschluſs von Feuchtigkeit, die Reaktion nicht glatt in dem gewünschten Sinne verläuft. Eine geringe Feuchtigkeitsmenge verhinderte die Bildung eines kristallisierten Produktes, das ich bei peinlichst sorgsamem Arbeiten sets bekam und verursachte eine ölige Ausscheidung, die nur geringe Spuren quaternärer Verbindung enthielt. (3 g Öl enthielten 0,1 g Salz.)

Analysen:

0,1756 g Substanz gaben: 11,6 ccm N bei 19° und 719 mm
0,1218 g „ „ 0,2215 g CO_2 und 0,1079 g H_2O

Berechnet für: $N(CH_3)_4OCOCH_3$	für: $N(CH_3)_4O.COCH_3 + CH_3.COOH$
N = 10,52%	7,26%
C = 54,13%	49,68%
H = 11,28%	9,90%

Gefunden:
N = 7,18%
C = 49,60%
H = 9,93%

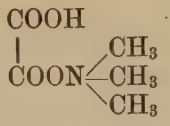
Trimethylamin und Oxalsäuredimethylester.

Die Einwirkung dieses Esters auf die tertiäre Base scheint schon bei gewöhnlicher Temperatur zu beginnen und liefert bei 100° bereits eine gute Ausbeute an Additionsprodukt; quantitativ wird der Ester verbraucht bei dreistündigem Erhitzen auf 115—120°. Dabei geht die Reaktion auch bei Anwendung der doppeltmolekularen Menge des Amins nicht hinaus über die Bildung des oxalmathylestersauren Tetramethylammoniumsalzes:

$$\begin{array}{l} COOCH_3 \\ | \\ COON(CH_3)_4 \end{array}$$

Dasselbe war verunreinigt durch primäres Tetramethylammoniumoxalat und zwar enthielt, wie die Titration ergab, mein Präparat ungefähr 11% von saurem Salz.

0,3181 g Substanz brauchten 2,2 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge anstatt 19,52 ccm für reines saures Salz, d. i. 11,3% Tetramethylammoniumoxalat



Das farblose und schön kristallinische, jedoch eben durch genannte Mengen primären Salzes verunreinigte Reaktionsprodukt erweicht bei gegen 100°, verflüssigt sich bei 125°; über 140° beginnt die Zersetzung, welche, erst bei 220° lebhaft werdend, sehr wenig glatt verlief und nur einen geringfügigen Betrag von Oxalsäuremethylester ergab. Durch Ansäuern des Oxalsäurederivats und Ausäthern isolierte ich den leicht löslichen und niedrig schmelzenden primären Methylester der Oxalsäure, welchen R. Anschütz und F. Schönfeld[1]) beschrieben haben.

Analysen:

0,1577 g Substanz gaben: 11,7 ccm N bei 23° u. 7,13 mm
0,2138 g „ „ : 0,3689 g CO_2 u. 0,1692 g H_2O

Berechnet für: $CO_2 . N(CH_3)_4 . CO_2 . N(CH_3)_4$	für: $N(CH_3)_4 O_2C . CO_2H$
C = 50,78%	44,17%
H = 10,26%	7,97%
N = 11,88%	8,59%
Berechnet für: $N(CH_3)_4O_2C . CO_2CH_3$	Gefunden:
C = 47,41%	47,06%
H = 8,50%	8,34%
N = 7,92%	7,83%

Das Ergebnis der Analyse weist für das methylestersaure Salz einen Mindergehalt des Kohlenstoffs von 0,35% auf. Das durch 11% saures Tetramethylammoniumsalz verunreinigte Esterprodukt verlangt eine prozentuale Zusammensetzung von 47,13% C, 8,45% H, 7,68% N, welche Werte mit dem von mir gefundenen Analysenresultat völlig übereinstimmen.

Triäthylamin und Oxalsäurediäthylester

reagieren viel weniger ergiebig, als die entsprechenden Methylderivate.

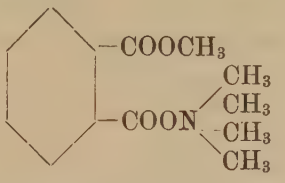
2,8 g Ester wurden mit 4 g Amin 8 Stunden auf 100° erwärmt, wobei sich ein öliges Additionsprodukt, schätzungsweise 0,5 g abschied, dessen Menge sich bei höherer Temperatur verringerte.

1) Ber. 19, 1442 (1886).

Ohne den Körper in reinem Zustand zu isolieren, wies ich das Vorhandensein von Tetraäthylammoniumverbindung nach.

Trimethylamin und Phtalsäuredimethylester.

Sehr leicht und glatt reagiert das Amin mit Phtalsäuredimethylester unter Bildung von phtalmethylestersaurem Tetramethylammonium



das ebenfalls, wie das oben beschriebene, entsprechende Oxalestersalz noch nicht bekannt war.

Die Mischung von 8,5 g Ester und 5 g (d. i. 2 Mol.) Amin gab schon in der Kälte eine geringe, bei 80° reichliche Abscheidung von weifsen, blättrigen Kristallen. Ich erhitzte 3—4 Stunden auf 205° und erhielt ein durch beginnende Zersetzung bräunlich gefärbtes Reaktionsprodukt, in welchem der angewandte Ester quantitativ enthalten war.

Das phtalestersaure Salz ist in Alkohol wie Wasser sehr leicht löslich, es enthält keine Spur von flüchtiger Base und scheidet auf Zusatz von Mineralsäure die Phtalestersäure als kristallinisch erstarrendes Öl ab. Die Substanz erweicht bei 132° und ist bei 150° klar geschmolzen. Bei 200° beginnt langsame Zersetzung.

Analysen:

0,1868 g Substanz gaben: 0,4208 g CO_2 u. 0,1252 g H_2O
0,1374 g „ „ : 7,5 ccm N bei 22° u. 722 mm

Berechnet für $C_6H_4\langle^{COOCH_3}_{COON(CH_3)_4}$	für $C_6H_4\langle^{COOH}_{COON(CH_3)_4}$
C = 61,60 %	60,25 %
H = 7,58 %	7,11 %
N = 5,55 %	5,85 %

Gefunden:
C = 61,44 %
H = 7,51 %
N = 5,85 %

Dimethylanilin und Benzoësäuremethylester.

Ich erhitzte 5 g Benzoësäureester mit der molekularen Menge Dimethylanilin zuerst drei Stunden auf 100° und steigerte die Temperatur allmählich bis auf 300°.

Zur Kontrolle, ob innerhalb dieses Temperaturintervalls eine Reaktion eingetreten war, unterbrach ich des öfteren die Erhitzung. Die Bildung eines kristallinischen Additionsproduktes konnte ich bei bei keiner Temperatur beobachten. Der Röhreninhalt war mit Äther mischbar und das Ausgangsmaterial wurde unverändert wiedergewonnen.

2. Kapitel.

Isomerisation der α-Betaïne unter Druck.

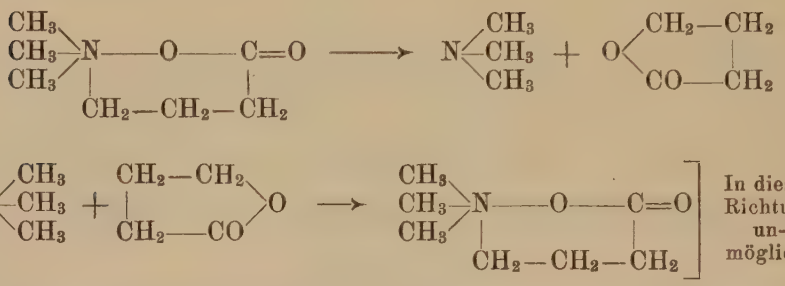
Theoretisches.

Ich habe schon in der Einleitung auf die Beobachtung Willstätters in seiner Arbeit „Über Betaïne“ hingewiesen, dafs sich zwischen dem einfachsten Aminosäureester mit tertiär gebundenem Stickstoff, dem Dimethylaminoessigsäuremethylester und dem typischen Betaïn eine umkehrbare Umlagerung bewirken läfst; und zwar sagt Willstätter, „dafs unter 135° die beiden Isomeren beständig zwischen 135° und 293° Betaïn die stabile, der Ester die labile Form, über 293° das Betaïn nicht existenzfähig sei“.

Diese letzteren Angaben habe ich mit weiteren experimentellen Beweisen gestützt, indem ich das Betaïn unter Ätherdruck im Einschmelzrohr über seinen Schmelz- und Umwandlungspunkt erhitzte (310—330°). Ich erhielt hierbei, ähnlich wie Willstätter, der seine Versuche bei vermindertem und gewöhnlichen Druck ausführte, neben etwas Amin in guter Ausbeute den isomeren Ester. Es soll hiermit gezeigt sein, dafs der Verlauf der Reaktion in dieser Richtung unabhängig vom Atmosphärendruck ist. Das Triäthylbetaïn verhält sich unter den analogen Bedingungen ebenso.

Leider gelang es mir nicht, im umgekehrten Sinne die Reaktion so zu leiten, dafs unter vermindertem Druck beim Überhitzen des Esters über seinen Siedepunkt Betaïn entstehe. Ich schreibe das Mifslingen des Versuches jedoch dem Umstande zu, dafs es in Wirklichkeit schwer ist, auf praktische Art die Versuchsbedingungen zu erreichen. Die Dämpfe des Esters liefs ich durch eine Glasschlange gehen, die in einem Ölbad (200°) dem Ester die Überhitzungstemperatur liefern sollte und verband den ganzen Apparatismus mit einer konstant wirkenden Wasserstrahlpumpe. Bei Anordnung des Versuchs in dieser Weise wurde der Ester vollständig von der Pumpe aufgesaugt.

Vergeblich versuchte ich auch, aus den Spaltungsprodukten des γ-Trimethylbutyrobetaïns, aus Trimethylamin und Butyrolacton das Betaïn zurückzubilden.



Bei Anwendung wasserfreien Amins konnte nach dem Erhitzen des Amins mit dem Lacton auf 200° im Einschmelzrohr das unveränderte Lacton wiedergewonnen werden.

Sowohl bei diesem Versuch, wie auch bei einem mit δ-Valerolacton ausgeführten, kann der Grund des negativen Ergebnisses darin gesucht werden, dafs das Temperaturintervall zwischen Lactonsiedepunkt und Zersetzungspunkt des Betaïns ein sehr geringer ist und aufserdem die Betaïne dieser Reihen schon über 100° die Tendenz zeigen, allmählich zu zerfallen.

Ich möchte an dieser Stelle auf eine Arbeit H. Stanèk's „Über das Studium des Betaïns“ [1]) hinweisen, die in jünster Zeit erschienen und die von den Ergebnissen Willstätters keine Notiz nimmt.

Der Verfasser schreibt: Durch Erhitzen des Betaïns in offenen Gefäfsen bis 290° entsteht Trimethylamin, etwa 9 % einer amorphen, humosen Masse und geringe Mengen eines flüchtigen, nicht näher identificierten Körpers; ein Teil des Betaïns blieb unzersetzt. Bei vierstündigem Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr auf 270—280° bildet sich einerseits Glycolsäure und Trimethylamin, andererseits Tetramethylammoniumhydrat und Kohlensäure. Diese Reaktionen sind jedoch von Nebenreaktionen begleitet.“

Willstätter schreibt ausdrücklich „von gröfster Bedeutung für die Reinheit des entstehenden isomeren Esters und dessen Ausbeute ist völlige Trockenheit der Substanz.“ Wenn man natürlich wasserhaltiges Produkt anwendet, so kann man keine glatte Reaktion erzielen; aufserdem haben auch meine Ausführungen gezeigt, dafs

1) Centralbl. Jahrg. 1903 (II) 24.

beim Erhitzen des Betaïns unter Druck in eingeschmolzenem Rohr die Isomerisation zum Ester glatt erfolgt, allerdings unter geringer Zersetzung, was erklärlich, da der Zersetzungspunkt des Betaïns erst über der Siedetemperatur des Esters liegt. Jedoch tritt dann als Spaltungsprodukt nebenher tertiäres Amin auf, aber niemals kann die Bildung von Tetramethylammoniumhydroxyd und Glycolsäure erwartet werden, wenn der Versuch unter Ausschluſs von Feuchtigkeit unternommen wurde.

Experimentelles.

a) Betaïn beim Erhitzen unter Druck.

Das Betaïn, das der Untersuchung unterzogen wurde, stellte ich aus dem Dimethylamidoessigsäureäthylester[1]) durch Anlagerung von Jodmethyl dar. Das aus absolutem Alkohol umkristallisierte Jodmethylat der Behandlung mit frisch gefälltem Silberoxyd unterworfen, ergab das gewünschte Betaïn in reiner Form.

4,5 g umkristallisiertes, bis zur Konstanz getrocknetes Betaïn wurde im Einschmelzrohr mit 30 g trockenen Äther eine halbe Stunde auf einer Temperatur von 310—330° gehalten. Beim Öffnen der Röhre entwich tertiäres Amin, das sich durch teilweise Zersetzung des Reaktionsproduktes gebildet hatte und die filtrierte ätherische Lösung hinterliefs 1,2 g eines verkohlt aussehenden, festen Rückstandes. Nach dem Abdunsten des Äthers isolierte ich ca. 2 g Dimethylamidoessigsäureester als stark alkalisch reagierendes Öl, das in Form seines Jodmethylates identifiziert wurde. Es stimmte hinsichtlich der Löslichkeit, Kristallform und Schmelzpunktes vollkommen überein mit der von Willstätter[2]) beschriebenen Substanz. Siedep. 153°.

Für die Analyse wurde dieselbe sowohl aus Alkohol, wie aus Äther umkristallisiert.

Analyse:

0,2094 g Substanz gaben: 0,1904 g AgJ.

Berechnet für: $N(CH_3)_4J - CH_2COOCH_3$	Gefunden
$J = 49{,}01\,\%$	49,13 %

1) R. Willstätter, B. Ber. 35, 599.

2) B. Ber. 35, 596.

b) Triäthylbetaïn beim Erhitzen unter Druck.

Das Triäthylglycocoll wurde nach den Angaben Willstätters[1]) durch Einwirkung von Silberoxyd auf das umkristallisierte Jodäthylat des Diäthylamidoessigäthylesters rein gewonnen.

2 g des ebenfalls sorgfältigst bis zur Konstanz getrockneten Betaïns erhitzte ich in diesem Falle unter Benzoldruck im Einschmelzrohr, welches bis zu einem Viertel seines Inhalts mit trockenem Benzol gefüllt war, $^3/_4$ Stunden auf 220°. Nach dem Öffnen des Rohres konnte ich 0,7 g eines basisch reagierenden Öles isolieren, das zwischen 175° und 185° siedete. (Sdp. des Esters 177° corr.). Zur weiteren Identifikation stellte ich das charakteristische, schwer lösliche Chloraurat des Esters dar.

Analyse:

0,2120 g Substanz gaben 0,0843 g Au

Berechnet für:	$N(C_2H_5)_2 . AuCl_4H$ $\vert$ $CH_2 . COOC_2H_5$	Gefunden:
	Au = 39,52 %	39,76 %

c) Butyrolacton und Trimethylamin.

3 g γ-Butyrolacton und 2,1 g trockenes Amin (d. i. 1 Mol.) wurden 4 Stunden auf 150—160° erhitzt, ohne dafs nach dem Erkalten der Einschmelzröhre eine Reaktion wahrzunehmen war; auch nach weiterer Steigerung der Temperatur 6 Stunden auf 210° und 5 Stunden auf 215—218° blieb das Lacton unverändert und konnte nach dem Verdünnen mit Äther und Entfernen des Amins durch Destillation wieder gewonnen werden.

Ich wiederholte den Versuch mit der gleichen Menge Lacton und der 2 Mol.-Gew. Amin entsprechenden Quantität 33 % wässeriger Trimethylaminlösung, indem ich das Gemisch im Rohr auf 120° 3 Stunden lang erhitzte, hierauf eine Probe der Lösung auf gebildetes Betaïn hin prüfte und nach dem Zusatz etwas überschüssigen Amins nochmals 6 Stunden die Temperatur auf 200° hielt. Ich konnte dann allerdings mit Hilfe der Natronschmelze eine geringe Spur quaternärer Ammoniumverbindung nachweisen, jedoch scheint es mir zweifelhaft, ob dieser Nachweis auf Bildung von geringer Menge Betaïns zurückzuführen ist. Bei einem analog angestellten Versuch mit δ-Valero-

1) Ebenda pag. 605.

lacton und wässeriger Trimethylaminlösung vermutete ich nämlich die Bildung von Oxyvaleriansäureaminsalz, was ich zwar nicht strikte nachweisen konnte, da mir nur 0,1 g Lacton zur Verfügung stand. Ich erhitzte diese Menge Lacton mit überschüssiger 33 proc. wässeriger Trimethylaminlösung 3 Stunden im Rohr auf 210° und erhielt nach dem Eindunsten des wässerigen Röhreninhaltes auf dem Wasserbad eine geringe Menge sirupösen Rückstands, der im Vakuum über Schwefelsäure zu kristallisieren begann. Das Produkt gab beim Erhitzen in wässeriger Lösung mit Alkali Amin ab, in der Natronschmelze entwichen hingegen keine basischen Dämpfe. Die Substanzmenge reichte mir leider nicht aus, um das Produkt, wie ich es vor hatte, mit Hilfe des Silbersalzes als Oxyvaleriansäurederivat zu kennzeichnen.

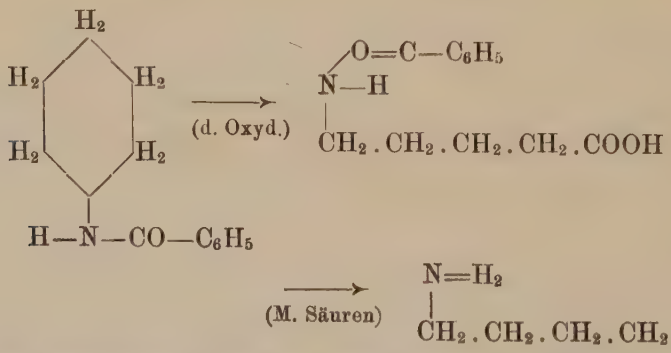
3. Kapitel.

Das δ-Trimethylvalerobetaïn und dessen Verhalten in der Hitze.

Theoretisches.

Es liegt am nächsten, das δ-Trimethylvalerobetaïn durch erschöpfende Alkylierung der δ-Aminovaleriansäure darzustellen. Diese Säure, auch Homopiperidinsäure genannt, findet sich unter den Produkten der Fäulnis von Fibrin, Fleisch und Leim.[1])

C. Schotten[2]) gelangte durch Oxydation des Benzoylpiperidins und Zersetzung des so erhaltenen Benzoylderivats mit Salzsäure zur δ-Amidovaleriansäure:



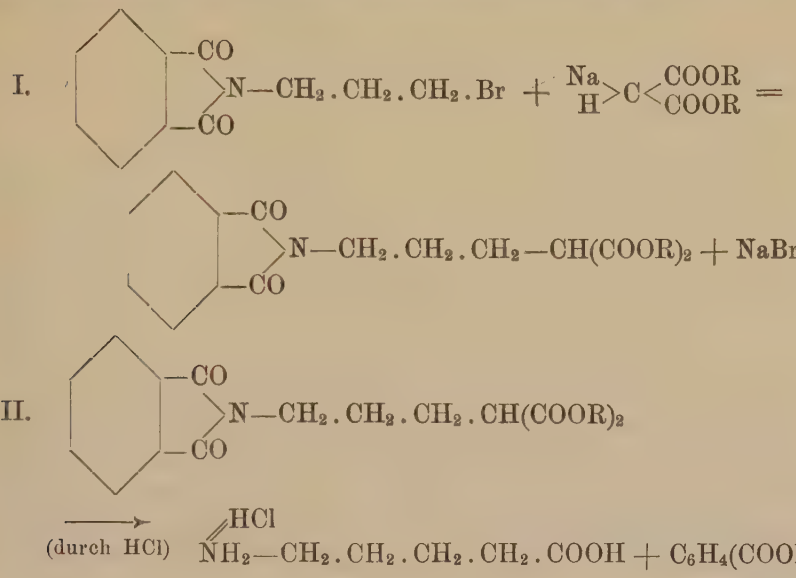
Eine synthetische Methode wird ferner durch das Phtalimidkalium vermittelt, aus dem zunächst mit Trimethylenbromid das Brompropylphtalimid dargestellt wird. S. Gabriel[3]) benützte diese Verbindung, um durch Einwirkung von Natriummalonester und Spaltung

1) E. H. Salkowsky, Ber. 16, 1192 (1883); ebenda 31, 776 (1898).

2) C. Schotten, Ber. 17, 2546 (1884); 21, 2240 (1888).

3) S. Gabriel und W. Aschan, Ber. 24, 1365 (1891); S. Gabriel, Ber. 23, 1769 (1890).

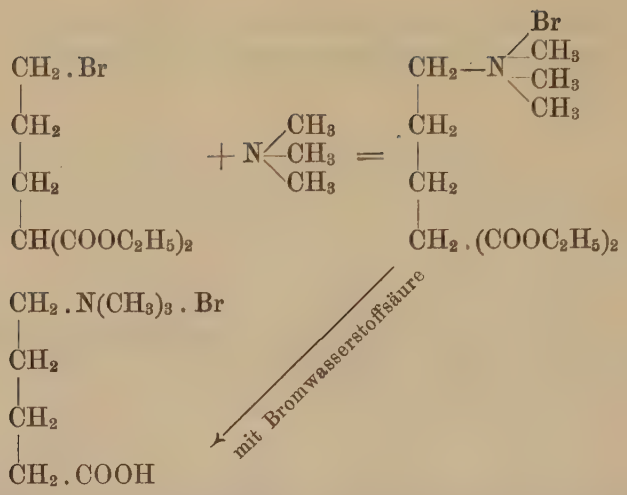
des entstandenen Kondensationsproduktes durch Erhitzen mit Salzsäure zum Chlorhydrat des δ-Amidovaleriansäure zu gelangen:



Auf diesen verschiedenen Wegen ist die δ-Aminovaleriansäure schwer in gröfserer Menge zugänglich. Ich zog es deshalb vor, ihr Trimethylderivat direkt synthetisch darzustellen und ging vom Brompropylmalonester aus, der nach R. Willstätter und F. Ettlinger[2]) verhältnismäfsig leicht und in beliebiger Menge bei der Einwirkung von Trimethylenbromid auf Natriummalonester entsteht. Dieser Ester verbindet sich bei gewöhnlicher Temperatur mit Trimethylamin zu einem Additionsprodukt, das beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure im Einschmelzrohr durch Verseifen und gleichzeitige Abspaltung von Kohlensäure das bromwasserstoffsaure Salz des Betaïns liefert:

1) Ann. d. Chem. 312, 179 (1900).

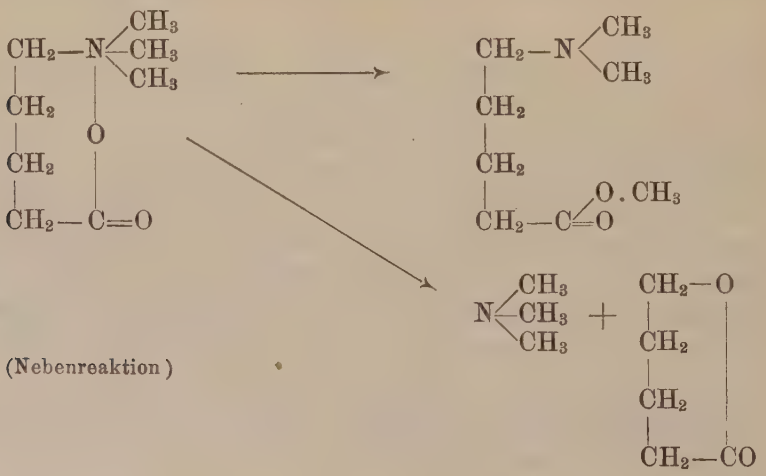
2) R. Willstätter, Ber. 33, 1160 (1900); R. Willstätter und F. Ettlinger, Ann. d. Chemie 326, 91 (1903).



Mit Hilfe von frisch gefälltem Silberoxyd wird das Salz entbromt und liefert in quantitativer Ausbeute reines δ-Trimethylvalerobetaïn.

Dieses Betaïn ist eine prächtig kristallisierende Verbindung, die in wasserhaltiger Form bei 127°, in wasserfreier um 100° höher schmilzt und in wässeriger Lösung vollkommen gegen Alkali beständig ist.

In trockenem Zustand verwandelt es sich beim Schmelzen bis zum Aufhören der Gasentbindung oder beim Destillieren in überwiegender Menge analog den α-Betaïnen in den isomeren Ester der δ-Dimethylamidovaleriansäure. Nebenher entsteht in geringerem Betrage (wie das γ-Butyrolacton aus dem γ-Butyrobetaïn) durch Abspaltung von Trimethylamin das δ-Valerolacton:



(Nebenreaktion)

Im ganzen gelang es mir nur die Hälfte des Umwandlungsproduktes zu isolieren; ich schreibe dies einem nicht zu vermeidenden Verluste bei der Trennung der Reaktionsprodukte zu. Bei der trockenen Destillation des Betaïns erhielt ich nämlich aus 9 g Substanz ungefähr 6,5 g klares Destillat, das innerhalb 180—240° überging (Siedepunkt des Esters 186—190° uncorr., des Lact. 220°)[1]). Dieses Gemisch von Ester und Lacton trennte ich durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure und Aussalzen des Lactons. Ich vermute, dafs bei dieser Operation ein grofser Teil des Lactons in Oxyvaleriansäure verwandelt wurde, welcher der Ausbeute an Lacton verloren ging. Ich erhielt aus obigen 6,5 g nur 0,6 g Lacton und 2 g Ester; das entspricht einer Ausbeute von ca. 50% der theoretischen. Bildung von ungesättigter Verbindung konnte ich nicht nachweisen.

Das Temperaturintervall zwischen dem Siedepunkt des Esters 186° und dem Zersetzungspunkt des Betaïns 228° liefs es mir nicht unwahrscheinlich erscheinen, dafs beim Erhitzen des Esters über seinen Siedepunkt auf ca. 210—220° die Rückbildung des Betaïns sich vollziehe. Diese Annahme war eine irrtümliche; ich gewann den Ester in der Hauptmenge unverändert wieder zurück und konnte nebenher die Bildung eines quaternären Ammoniumderivats beobachten, das ich zuerst für Valerobetaïn hielt. Hingegen lehrte mich die Vergleichung des Pikrats, dafs in dem vermuteten, rückgebildeten Betaïn nicht dasselbe vorlag. Auch die Annahme der Verseifung des Esters zur Dimethylamidovaleriansäure bestätigte sich nicht durch den Vergleich der entsprechenden pikrinsauren Salze.

Selbst die intermediäre Bildung des Betaïns, wie sie beim Butyrobetaïn durch das Auftreten der Spaltungsprodukte desselben, Lacton und Trimethylamin, beobachtet wurde, war beim Dimethylvaleriansäureester nicht zu bemerken. Die Röhre öffnete sich vielmehr ohne Druck und ohne Entweichen auch nur der geringsten Spur von Amin.

Die Reaktion in der δ-Reihe verläuft demnach nur in dem einen Sinne: Isomerisation zum δ-Dimethylamidovaleriansäuremethylester neben gleichzeitiger partieller Spaltung des Betaïns in Lacton und Trimethylamin.

---

1) Nach R. Funk (Ber. 26, 2574) soll der Siedepunkt des δ-Valerolactons ca. 230° sein. Autor erwähnt jedoch, dafs er wegen geringer, ihm zur Verfügung stehenden Substanzmenge den Siedepunkt nur annähernd genau bestimmen konnte. A. M. Cloves Ann. d. Chemie 319, 367 (1901) gibt den Siedepunkt 218—220° an.

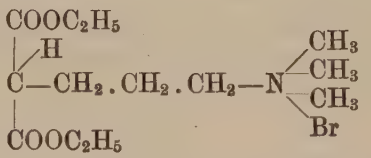
Experimentelles.

A. Darstellung des δ-Trimethylvalerobetaïn.

a) Brompropylmalonester und Trimethylamin.

Als Ausgangsmaterial für die Bereitung der δ-Trimethylaminovaleriansäure diente der Brompropylmalonester, über dessen Darstellung genaue Angaben von R. Willstätter und F. Ettlinger[1]) in der Literatur verzeichnet sind.

Der Ester reagiert in der Kälte lebhaft mit Trimethylamin. Unter Vermeidung des Eindringens jeglicher Feuchtigkeit wurde unter guter Eiskühlung die berechnete Menge trocknen Trimethylamins in 53 g Ester eingeleitet und das in einer Stöpselflasche luftdicht verschlossene Gemenge 2 Stunden sich selbst überlassen. Dabei wird nur durch Kühlung zeitweise dafür Sorge getragen, dafs die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht erheblich steigt. Alsdann ist der Inhalt in eine kristallinische feste Masse verwandelt, die wegen ihrer starken hygroskopischen Eigenschaft mit trockenem Äther übergossen und rasch abgesaugt werden mufs. Das Nachwaschen geschieht mit eben demselben Mittel, in welchem das Produkt unlöslich ist. Das in fast quantitativer Ausbeute entstandene Additionsprodukt, das Hydrobromid des δ-Trimethylaminopropylmalonsäurediäthylesters hat die Zusammensetzung:



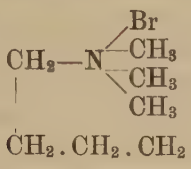
In wässeriger Lösung gibt es mit Alkali beim Kochen kein Amin ab, jedoch in der Natronschmelze. Das Halogen läfst sich direkt quantitativ durch Silbernitrat fällen. In allen Lösungsmitteln ist das Salz aufser in Äther leicht löslich und wird für die Analyse mehrere Male in Alkohol gelöst, mit Äther wieder ausgefällt und gewaschen. Die im Vakuum über Schwefelsäure zur Konstanz getrocknete Substanz ergab folgendes Resultat der Analyse:

0,2420 g Substanz gaben 0,1325 g AgBr

Berechnet für $C_{13}H_{26}NO_4Br$:	Gefunden:
Br = 23,50%	23,35%

1) Siehe Anm. Theor. Teil.

b) Bromwasserstoffsaures Salz des δ-Valerobetaïns.



Das auf obige Weise erhaltene Additionsprodukt erhitzte ich mit der 4—5fachen Menge Bromwasserstoffsäure 4 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 130°. Die Verseifung war alsdann beendet und es entwich beim Öffnen der Röhre unter starkem Druck Kohlensäure und Bromäthyl. Nach dem Eindampfen auf dem Wasserbade hinterläfst die Lösung einen dicken Syrup, der nur schwierig kristallinisch zu erhalten ist. Zur Reinigung liefs ich ihn einige Tage zur Abgabe überschüssiger Bromwasserstoffsäure über Natronkalk und Ätznatron im Vakuum stehen, dunstete alsdann mehrere Male mit absolutem Alkohol ab, löste wiederum in letzterem Lösungsmittel und fällte mit Äther aus. Nach Wiederholung dieser Behandlung bekam ich allmählich die ganze Menge fest und konnte sie aus heifsem Alkohol umkristallisieren. (Ausbeute 31 g anstatt 40 g.)

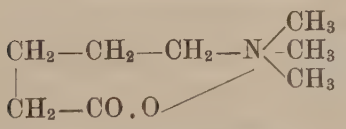
Das bromwasserstoffsaure Salz des Betaïns ist in Wasser und heifsem Alkohol ziemlich leicht, in kaltem abs. Alkohol schwer löslich und kristallisiert in durchsichtigen, flachen, beiderseits zugespitzten Tafeln, die bei 184° zu erweichen beginnen und bei 187° geschmolzen sind. Das Salz ist kristallwasserfrei.

Analyse:

0,1877 g Substenz gaben: 0,1453 g AgBr

Berechnet für $C_8H_{18}O_8NBr$:	Gefunden:
Br = 33,29%	32,95%

c) δ-Trimethylvalerobetaïn.



Auf das beschriebene bromwasserstoffsaure Salz läfst man frisches Silberoxyd einwirken; das Filtrat, eine neutral reagierende Lösung, wird auf dem Wasserbade eingeengt und dann bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefesäure im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das erstarrte Produkt kann aus absolutem Alkohol umkristallisiert

werden und ist hieraus in herrlichen, stark lichtbrechenden, sechseckigen Tafeln erhältlich, die bei 126—127° schmelzen. Sie enthalten 2 Mol. Kristallwasser, das über Schwefelsäure langsam, aber gänzlich im Vakuum entweicht; auch an der Luft verwittern sie sehr langsam. Mit einer kleinen Substanzmenge ca. 0,5 g bekam ich nach 8 Tagen einen konstanten Endwert, der genau dem erwähnten Wassergehalt entspricht. Gröfsere Substanzmengen trocknete ich zweckentsprechender bei einer Temperatur von 90—95° im Vakuum mit einer Schwefelsäurevorlage. Nach eintägigem Erwärmen beobachtete ich eine annähernde Konstanz in der Abnahme, welche von nun ab nur sehr minimal war und von einer bei jener Temperatur schon beginnenden geringen Zersetzung herrührte.

Analysen:

I. 0,5747 g Substanz verloren nach 8 Tagen über Schwefelsäure 0,1053 g H_2O

II. 8,0426 g Substanz verloren nach 1 Tag bei 95° bis zur annähernden Konstanz 1,5501 g H_2O

III. 3,1961 g Substanz unter nämlichen Verhältnissen 0,5971 g H_2O

Berechnet für $C_8H_{17}O_2N + 2H_2O$: $H_2O = 18{,}46\ \%$

Gefunden: I. = 18,29 %, II. = 19,28 %, III. = 18,6 % H_2O

0,2077 g H_2O-haltige Substanz gaben 0,3732 g CO_2 und 0,2026 g H_2O

Berechnet für:	$C_8H_{17}O_2N + H_2O$;	für: $C_8H_{17}O_2N + 2H_2O$
C =	54,16 %	49,17 %
H =	10,83 %	10,76 %

Gefunden:
C = 49,01 %
H = 10,93 %

Im Kapillarrohr bleibt die Substanz bis ca. 200° unverändert, dann schrumpft sie sichtbar zusammen und schäumt bei 228° heftig auf.

Mit Goldchlorid gibt das Betaïn in salzsaurer Lösung eine starke Fällung, die sich beim Erwärmen löst und nach dem Erkalten in schönen, hellgelben Blättchen und Nadeln ausscheidet.

Das Pikrat entsteht auch aus ziemlich verdünnter Lösung mit wässeriger Pikrinsäure und wird aus heifsem Wasser in prächtig ausgebildeten derben Prismen vom Schmelzpunkt 158—159° erhalten. (Unterschied vom Butyrobetaïn.)

Das Chlorplatinat ist in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich und fällt aus einer nicht zu verdünnten salzsauren Betaïnlösung mit Platinchlorid aus. In heifsem Wasser ist das Doppelsalz beträchtlich leichter löslich wie in kaltem, und kann deshalb gut aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert werden. In Alkohol fast gar nicht löslich. Es bildet kleine, hellrote, längliche Tafeln und Prismen, die kein Kristallwasser enthalten und bei 225° unter plötzlicher Zersetzung schmelzen.

Analyse: 0,2044 g Substanz gaben: 0,0546 g Pt

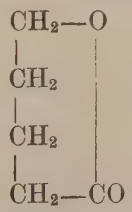
Berechnet für: $C_{16}H_{36}O_4N_2PtCl_6$:	Gefunden:
Pt = 26,76 %	26,71 %

B. Verhalten des Valerobetaïns in der Hitze.

Das scharf getrockene Betaïn (9 g) erhitzte ich im Fraktionierkölbchen auf eine Ölbadtemperatur von 230—240°; unter rapider Entwicklung von gasförmigem Amin verflüssigte sich die Substanz allmählich und destillierte, während das in den Dampf eingeführte Thermometer langsam von 180—240° stieg; im Kolben hinterblieb schliefslich ein harziger Rückstand (0,5—0,75 g).

Das Destillat bestand aus einem farblosen Öle, das etwas Trimethylamin gelöst enthielt; die Hauptmenge des letzteren wurde in einer zweiten, mit verdünnter Salzsäure beschickten Vorlage aufgefangen und identificiert mit Hilfe seines goldchlorwasserstoffsauren und platinchlorwasserstoffsauren Salzes. Das flüssige Destillat erwies sich als ein Gemenge von δ-Valerolacton und δ-Dimethylaminovaleriansäuremethylester. Da sich die Trennung und Reinigung beider Substanzen nicht ohne Verlust ausführen liefs, mufste ich auf die genaue Bestimmung der Ausbeuten verzichten; es sei nur angeführt, dafs ich reichlich dreimal so viel Ester als Lacton isolierte.

δ-Valerolacton.



Das flüssige Destillat des Betaïns wurde mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert und nach dem Sättigen mit Ammoniumsulfat aus-

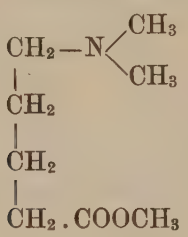
geäthert. Die ätherische Lösung trocknete ich mit geglühtem Natriumsulfat, dampfte sie ein und destillierte das zurückbleibende, neutral reagierende, farblose Öl. Es ging bei 215° (uncorr.) über; die Bestimmung des Siedepunkts war bei der kleinen Substanzmenge nicht genau, sie stimmte aber hinlänglich zu der Angabe von A. M. Cloves[1]), der 218—219° verzeichnete. Hinsichtlich der Löslichkeit kann ich die Bemerkung dieses Autors, das Valerolacton sei in allem dem Butyrolacton ähnlich, nicht bestätigen; während sich nämlich letzteres mit Wasser in jedem Verhältnis mischt, ist das δ-Lacton in der Kälte und Wärme in Wasser ziemlich schwer löslich.

Analyse:

0,1732 g Substanz gaben: 0.3817 g CO_2 u. 0,1286 g H_2O

Berechnet für C_5H_8O:	Gefunden:
C = 59,95 %	60,11 %
H = 8,07 %	8,32 %

Ester der δ-Dimethylamidovaleriansäure.



Der durch die Isolierung des Lactons erhaltene Salzbrei enthielt noch in beträchtlicher Menge das schwefelsaure Salz des Esters der Dimethylamidovaleriansäure, den ich durch vorsichtige Neutralisation mit Natronlauge unter Kühlung und nachherigem Aussalzen mit geglühtem Kaliumcarbonat in Freiheit setzte. Durch wiederholtes Ausäthern isolierte ich die Base, die nach dem Trocknen mit Pottasche und wiederholtem Destillieren in reinem Zustand vorlag und sich als Ester der Dimethylamidovaleriansäure, isomer mit dem Betaïn erwies. Der Ester ist bisher noch nicht beschrieben; er distilliert ohne Zersetzung zwischen 186—189° (uncorr.) unter gewöhnlichem Atmosphärendruck. Er riecht nicht unangenehm basisch, reagiert stark alkalisch und ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar. Die nicht zu verdünnte Lösung trübt sich beim Erhitzen milchig und wird

1) Ann. d. Chem. 319, 367 (1901).

durch Wasser ziemlich schnell zur Säure verseift. Auch in der Kälte verläuft die Verseifung nach einigen Tagen quantitativ. Für die Analyse wurde der Ester nochmals fraktioniert.

Analyse:

0,2040 g Substanz gaben: 0,4496 g CO_2 u. 0,1984 g H_2O

Berechnet für $C_8H_{17}O_2N$:	Gefunden:
C = 60,11 %	60,30 %
H = 10,90 %	10,79 %

Das salzsaure Salz des Esters gibt mit Platinchlorid auch auf Zusatz von Alkohol keine Fällung; beim vorsichtigen Versetzen des Esters mit einem Überschufs von Pikrinsäure erhält man eine in der Wärme leicht lösliche Ausscheidung. Jodmethyl wirkt schon in der Kälte sehr heftig auf den Ester ein unter Bildung eines gut kristallisierenden Jodmethylats.

Das Chloraurat

wird einfach durch Zusatz von Goldchlorid auf die salzsaure Lösung des Esters erhalten. Es ist in kaltem Wasser fast unlöslich, schmilzt beim Erwärmen unter Wasser zum gelben Öl, ohne Zersetzung zu erleiden; dabei geht es etwas mehr in Lösung und fällt beim Erkalten wieder kristallinisch aus. Das ölige Produkt erstarrt kristallinisch und geht in heifsem Alkohol sehr leicht in Lösung. Es kristallisiert hieraus in goldgelben, flachen Prismen vom Schmelzp. 75°. Das Salz ist kristallwasserfrei.

Analyse:

0,2207 g Substanz gaben: 0,0872 g Au

Berechnet für $C_8H_{18}O_2NCl_4Au$:	Gefunden:
Au = 39,51 %	39,51 %

C. Verhalten des δ-Dimethylamidovaleriansäuremethylesters in der Hitze.

Nach fünfstündigem Erhitzen von 0,9 g des Esters auf 210—220° blieb der gröfste Teil unverändert und konnte nach dem Verdünnen des Röhreninhaltes mit Äther, nach dem Abdunsten des Lösungsmittels als genau siedendes (186°) unverändertes Ausgangsmaterial (0,46 g) wieder gewonnen werden, was überdies durch seine vorher beschriebenen, charakteristischen Fällungen identificiert wurde.

Beim Öffnen der Röhre war absolut kein Druck vorhanden und Amin konnte nicht, selbst nicht in Spuren, nachgewiesen werden. Hingegen

erhielt ich nach dem Verdünnen des Röhreninhalts mit Äther, 0,25 g öliges unlösliches Produkt, das, mit Alkohol abgedunstet, im Vakuum über Schwefelsäure kristallisierte. Beim Erhitzen mit Natronlauge gab der Körper in wässeriger Lösung kein Amin ab, verlor solches jedoch in der Natronschmelze. Das aus diesem Produkt erhaltene Pikrat ist weder identisch mit dem Betaïnpikrat (Schmelzp. 158—159°), noch mit dem pikrinsauren Salze der δ-Dimethylamidovaleriansäure. Es schmolz bei 88°, nochmals aus Wasser umkristallisiert bei 101°, ist in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht löslich, während das Pikrat der Dimethylamidovaleriansäure sehr leicht löslich ist und zwar besonders in kaltem Wasser.

4. Kapitel.

Aromatische Betaïne.[1])

Theoretisches.

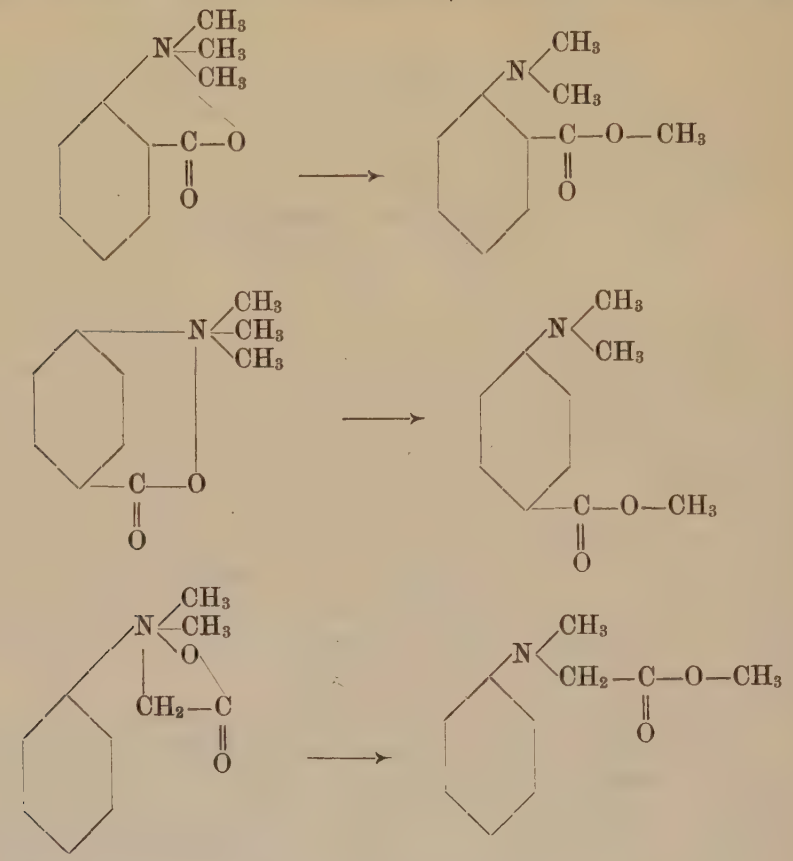
Eine vergleichende Untersuchung der erschöpfend alkylierten Amidosäuren war bisher nur in der aliphatischen Reihe vorgenommen worden. Hier wurde das Verhalten der Betaïne von Willstätter eingehend untersucht und durch meine Beobachtungen beim δ-Valerobetaïn ergänzt. Bei den Aminosäuren der Fettreihe bewirkt die verschiedene Stellung des Carboxyls zur Aminogruppe keine charakteristischen Unterschiede, wenn die Amidogruppe primär, sekundär oder tertiär ist. Solche Unterschiede im Verhalten treten aber klar hervor, wenn man die quaternären Derivate der α, β, γ- und δ-Aminosäuren, die betreffenden Betaïne, vergleicht und zwar namentlich in bezug auf ihre Veränderung beim Erhitzen.

Die drei primären aromatischen Amidobenzoësäuren, die o-, m- und p-Verbindungen, zeigen ebenfalls im Verhalten keine charakteristischen Unterschiede. Im folgenden habe ich nun eine vergleichende Untersuchung der quaternären Verbindungen der Säuren, der Betaïne, vorgenommen. Es zeigte sich, dafs hier, anders als in der Fettreihe, die relative Stellung des Carboxyls und der basischen Gruppe keinen Unterschied im Verhalten bedingt. In bezug auf die Stellung der Substituenten im Benzolkern könnten o-, m- und p-Trimethylamidobenzoësäure als β-, γ- und δ-Betaïne bezeichnet werden.

Von den Trimethylaminobenzoësäuren ist eine, die Meta-Verbindung, bereits von P. Griefs[2]) untersucht worden; wie schon früher erwähnt, lagert sich dieses Betaïn beim Schmelzen um in m-Dimethylaminobenzoësäuremethylester. Bei den Betaïnen aus Anthranilsäure

1) R. Willstätter und W. Kahn, B. Ber. 37, 401 (1904).
2) Siehe Einleitung.

und p-Amidobenzoësäure, sowie aus Phenylglycocoll (dem Dimethylphenylbetaïn) habe ich nun die nämliche Umwandlung in isomere Ester festgestellt, welche durch folgende Formeln ausgedrückt wird:



(Dimethylphenylglycocoll)

Dabei unterscheidet sich die β-Verbindung, d. i. die o-Aminosäure von den übrigen Benzbetaïnen immerhin dadurch, dafs bei ihrer Umlagerung als Nebenprodukt unter Kohlensäureentbindung Dimethylanilin in erheblichem Mafse auftritt; da indessen gerade dieses Betaïn dem Entwässern besondere Schwierigkeiten entgegensetzt und bei Anwendung gröfserer Mengen überhaupt nicht ganz wasserfrei zu erhalten ist, so erscheint es wohl zweifelhaft, ob nicht diese Nebenreaktion nur durch Feuchtigkeit der Substanz bedingt wird.

Die Schmelzpunkte der angeführten Betaïne liegen durchweg niedriger als die Siedepunkte der aus ihnen entstehenden isomeren

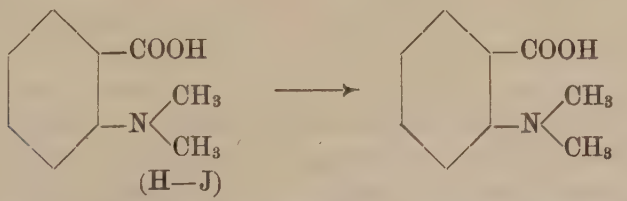
Ester. Es erklärt sich deshalb, dafs die Umlagerung der aromatischen Betaïne nicht umkehrbar ist zu intramolekularer Alkylierung.

o- und p-Benzbetaïn finden sich bereits in der Literatur erwähnt. Das letztere ist dargestellt worden von A. Michael und J. F. Wing[1]) nach der Methode der erschöpfenden Methylierung aus p-Amidobenzoësäure und Jodmethyl in alkalischer Lösung.

Während Michael und Wing, obwohl sie auf die Arbeit von Griefs über die entsprechende Meta-Verbindung ausdrücklich Bezug nehmen, lediglich den Schmelzpunkt bestimmen, beobachtete ich, dafs mit der Verflüssigung eine quantitative Isomerisation Hand in Hand geht. Da der entstandene Ester ein fester Körper ist, der allerdings bedeutend niedriger schmilzt als das isomere Betaïn, ist es wohl zu vermuten, dafs Michael und Wing die wesentliche Veränderung der Substanz übersehen haben.

Die o-Verbindung beschreibt Ch. Lauth[2]) in einer Arbeit, welche sehr eingehend die Methylierung der Anthranilsäure behandelt. Mit Lauths Angaben stehen meine Resultate durchweg im Widerspruch. Ich mufs hier gleich betonen, dafs Lauth die trimethylierte Anthranilsäure überhaupt nicht in Händen gehabt hat; die von ihm angewandte Griefs'sche Methode der Alkylierung mit Jodmethyl und Alkali in wässerig methylalkoholischer Lösung führt speziell in der Orthoreihe gar nicht zur quaternären Verbindung.

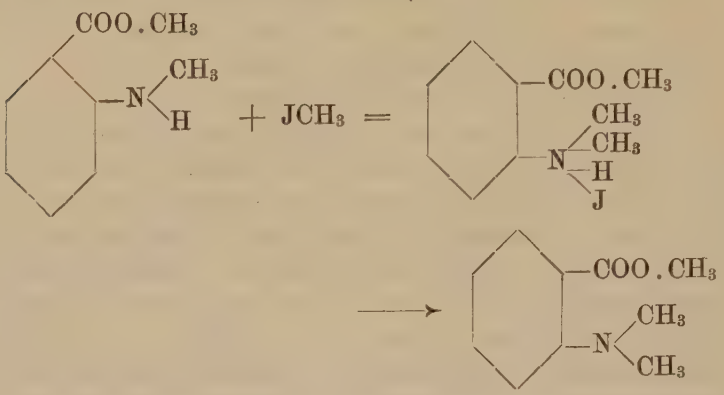
Ich konnte vielmehr einwandsfrei nachweisen, dafs auf diesem Wege stets nur das jodwasserstoffsaure Salz der Dimethylanthranilsäure:



erhalten wird. Auch bei mannigfachen Abänderungen der Versuchsbedingungen war immer nur das tertiäre Salz als Endprodukt erhalten worden, welches in seinen Eigenschaften vollkommen mit Lauths vermeintlichem Betaïnjodhydrat übereinstimmte. Beim Behandeln mit Silberoxyd kann daher auch nicht aus diesem Salz, wie Lauth angibt, das Betaïn entstehen, sondern es mufste, wie ich es experimentell bestätigt fand, die Dimethylanthranilsäure gebildet werden.

1) Americ. chem. Journ. 7, 195 (1885).
2) Bull. Soc. chim. (III. Serie) 9, 969 (1893.)

Die nämliche Säure erhielt ich durch Verseifen des Dimethylanthranilsäuremethylesters, den ich durch Methylierung aus dem monomethylierten Ester hergestellt hatte.



(Ester d. Säure)

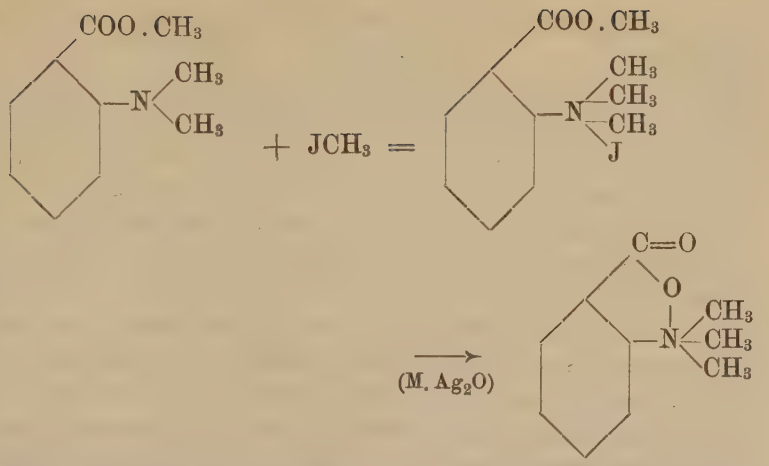
Das aus dieser Säure bereitete jodwasserstoffsaure Salz erwies sich als vollkommen identisch mit dem Lauth'schen Betaïnsalz.

Die Dimethylanthranilsäure ist in freier Form nur schwer zugänglich, da sie sich aus ihrem jodwasserstoffsauren Salz durch Neutralisieren und Ausäthern nicht isolieren läfst; man erhält dabei Verbindungen der Säure mit Jodalkali, die sich in Äther nicht lösen. Die Ausbeute an Dimethylanthranilsäure beim Behandeln ihres Salzes mit Silberoxyd ist eine schlechte; jedoch ist die Säure quantitativ erhältlich durch die Verseifung des in beliebiger Menge zugänglichen Esters. Bisher war die Säure noch nicht bekannt, da sie nicht identisch ist mit dem Körper, den Lauth als Dimethylanthranilsäure bezeichnet. Letztere ist die längst bekannte Monomethylanthranilsäure, welche zuerst G. Fortmann[1]) und zwar auf andere Weise wie Lauth erhalten hat. Ich verglich die nach beiden Methoden dargestellten Präparate und fand lückenlose Übereinstimmung hinsichtlich des Schmelzpunktes, der Löslichkeit und Kristallform.

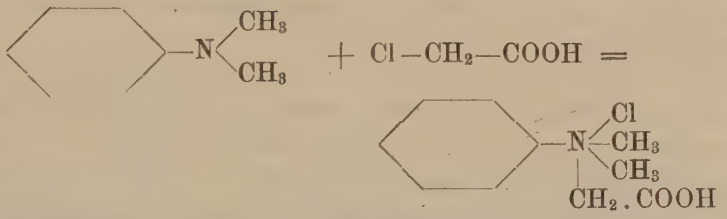
Zur Gewinnung des Anthranilsäurebetaïns lagerte ich an den oben erwähnten Dimethylanthranilsäuremethylester Jodmethyl an und behandelte das gebildete Jodmethylat mit Silberoxyd:

---

1) Journ. f. prakt. Chemie 55, 123; H. Meyer, Monatsh. d. Chem. 21, 930 (1900); G. Schultz u. J. Flachsländer, Zeitschr. f. Farben- u. Textilchemie I, 353 (1902).



Über Dimethylphenylbetaïn hat J. Zimmermann[1]) Angaben gemacht, die durch meine Beobachtungen ebenfalls nicht bestätigt wurden. Zimmermann stellte das salzsaure Salz dieses Betaïns durch Vereinigung von Chloressigsäure und Dimethylanilin dar.



Die wässerige Lösung, mit frisch gefälltem Silberoxyd behandelt, soll nach Zimmermann „stark alkalisch reagieren und eine äufserst hygroskopische, mit Begierde Kohlensäure anziehende Substanz hinterlassen, von deren Untersuchung Abstand genommen werden mufste.“ Ich habe nach einer etwas vereinfachten Methode von F. Reitzenstein[2]) das salzsaure Salz des Betaïns in guter Ausbeute erhalten und das mehrmals durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigte Produkt der Behandlung mit frisch gefälltem, sorgfältigst ausgewaschenen Silberoxyd unterworfen. Es resultierte eine vollkommen neutrale Lösung, die beim Einengen prächtige Kristalle ausschied. Das so gewonnene, wasserhaltige Betaïnpräparat zeigte absolut keine Neigung zu zerfliefsen und war vollkommen luftbeständig.

1) Ber. 12, 2206.
2) Ann. d. Chemie 326, 326.

Bei der Darstellung der Benzbetaïne haben sich einige theoretisch interessante

Unterschiede zwischen den Methylderivaten der Anthranilsäure und der m- und p-Aminobenzoësäure

ergeben.

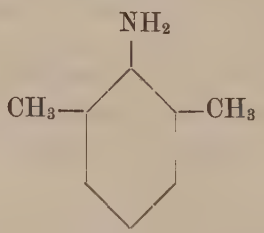
1. m- und p-Aminobenzoësäure liefern mit Jodmethyl in alkalisch methylalkoholischer Flüssigkeit die entsprechenden Betaïne; bei der Anthranilsäure hingegen führt die Reaktion nur zur tertiären Verbindung.

2. Dimethylanthranilsäuremethylester reagiert im Gegensatz zu den Estern von m- und p-Dimethylamidobenzoësäure bei beliebigen Temperaturen äufserst träge mit Jodmethyl.

Zur Erklärung dieser Abweichungen ist zu berücksichtigen, dafs von den drei Dimethylamidobenzoësäuren bzw. ihren Estern die o-Verbindung die schwächste Base sein wird, analog dem o-Nitranilin, das geringere basische Eigenschaften als die Isomeren der m- und p-Reihe besitzt. Ausreichend ist diese Erklärung nicht, da bei der Methylierung nach Griefs nicht die freien Aminosäuren vorliegen, sondern ihre Alkalisalze, in denen also der acidificierende Einflufs der Carboxylgruppe wegfällt.

Vielmehr dürfte es sich bei dieser Methylierung am Stickstoff um eine sterische Hinderung handeln, für welche Analogieen zahlreich bei Aminen mit einer einzig besetzten o-Stellung bekannt sind.

So haben E. Fischer und A. Windaus[1]) bei der Prüfung der sechs möglichen und bekannten Xylidine auf ihr Verhalten gegen Jodmethyl gefunden, dafs diejenigen, welche die o-Stellungen zur Amidogruppe beide unbesetzt haben, z. B. das 1 Amino- 3-, 4-Dimethylbenzol und das 1 Amino- 3-, 5-Dimethylbenzol gröfstenteils in das quaternäre Ammoniumjodid verwandelt werden. Bei der as-Metaverbindung (1 Amino- 2-, 4-Dimethylbenzol) und der p-Verbindung (1 Amino- 2-, 5-Dimethylbenzol) entstehen unter gleichen Bedingungen nur wenig quaternäres Jodid, und das o-Metaxylidin von der Struktur:



1) Ber. 33, 345 (1900).

wird nur zur tertiären Base methyliert und zeigt absolut keine Neigung zur Bildung der quaternären Verbindung.

Auf Grund dieser Beobachtungen hatten die Autoren zunächst für die Xylidine bewiesen, dafs nur zwei zur Amidogruppe benachbarte Substituenten imstande sind, die quaternäre Ammoniumbildung vollständig zu verhindern und erklären es für wahrscheinlich, dafs die gleiche Erscheinung bei den Homologen des Anilins wiederkehren werde. Ferner erwähnten die genannten Autoren ausdrücklich, dafs ihre Erfahrungen bei den Xylidinen darauf hindeuten, dafs schon die Nachbarschaft von einem Methyl in der o-Stellung genügt, um die Bildung des quaternären Ammoniumjodids zu verhindern. Auf Beziehungen zwischen der Bildung quaternärer Ammoniumverbindung und einer besetzten o-Stellung hat schon J. Pinnow[1]) hingewiesen, als es ihm nicht gelang, bei einigen solcher Basen durch Erhitzen des Hydrochlorats oder Bromats mit Methylalkohol quaternäres Chlorid resp. Bromid zu bekommen.

Insofern dürften also meine Beobachtungen beim Dimethylanthranilsäureester eine experimentelle Bestätigung der von E. Fischer und A. Windaus ausgesprochenen Vermutung sein, dafs schon ein Substituent in o-Stellung zur Verlangsamung der Ammonsalzbildung genügt.

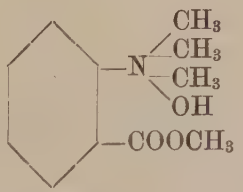
Bei der Dimethylanthranilsäure würde demnach der Substituent:

COONa

in o-Stellung genügen, um die weitere Einwirkung von Jodmethyl auf die sekundäre Verbindung zu verhindern.

3. Dimethylanthranilsäure gibt bei der Esterificierung mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff eine sehr geringe Ausbeute an Ester, und zwar eine wesentlich geringere als Monomethylanthranilsäure und andererseits als p-Dimethylamidobenzoësäure.

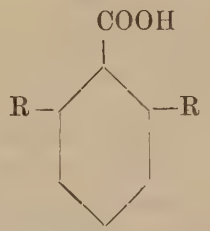
4. Während sich freie Betaïnester aufserordentlich rasch intramolekular verseifen, findet diese Hydrolyse bei dem o-Benzbetaïnester von der Formel:



1) J. Pinnow, B. Ber. 32, 1401.

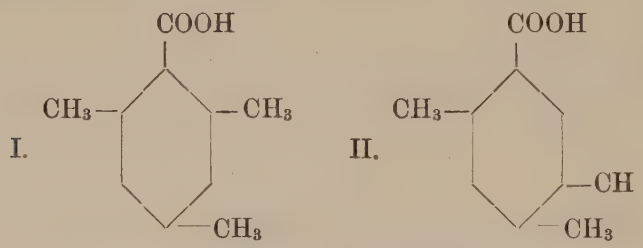
der bei der Einwirkung von Silberoxyd auf das Jodmethylat des Dimethylanthranilsäuremethylesters entsteht, langsamer statt, als in irgend einem anderen Falle beobachtet worden sein dürfte. Bei der damit verglichenen m-Verbindung verläuft die Selbstverseifung weit rascher. Diese Erscheinung reiht sich der Beobachtung von V. Meyer an, dafs die langsamer entstehenden o-substituierten Ester auch langsamer verseift werden, indem die Orthosubstituenten einen schützenden Einflufs gegen Verseifungsmittel ausüben.

Victor Meyer[1]) hat in Gemeinschaft mit seinen Schülern in vielen, höchst interessanten Arbeiten die Erschwerung der Esterificierbarkeit ortho-di- und ortho-monosubstituierter aromatischer Carbonsäuren studiert. Die Forschungen Victor Meyer's ergaben, dafs Säuren vom Typus:



nicht befähigt sind, beim Behandeln mit Methylalkohol und Salzsäure Ester zu bilden, dagegen setzen ihre Isomeren der Esterificierung keinerlei Schwierigkeit entgegen. Die Untersuchung erstreckte sich auf die Radikale Fl, Cl, Br, J, NO_2, CH_3, COOH.

Beispielsweise wird in Methylalkohol gelöste Mesithylencarbonsäure (I) durch Einleiten von Salzsäure in der Kälte nicht esterificiert; die ähnlich konstituierte Durylsäure (II) bildet unter denselben Versuchsbedingungen glatt den entsprechenden Ester:



In der Siedehitze kann auch ein Teil der di-ortho-substituierten Säuren mit Alkohol und Salzsäure esterificiert werden und zwar

1) Ber. 27, 510, 1580, 3146 (1894); 28, 182, 1254, 2773, 3197 (1895); 29, 1397 (1896).

gerade diejenigen, deren Orthosubstituenten ein geringes Atom- bzw. Molekulargewicht besitzen:

Cl = 35,4 NO_2 = 46 Br = 80 J = 129	heben die Esterbildung auch in der Siedehitze auf.	
CH_3 = 15 OH = 17 Fl = 19	vermögen die Esterbildung zu erschweren, aber nicht ganz aufzuheben.	

Die mono-ortho-substituierten Benzoësäuren verhalten sich einigermafsen ähnlich. V. Meyer stellte fest, dafs auch diese Säuren langsamer esterificiert werden wie ihre Isomeren. Damit steht meine Beobachtung in vollem Einklang bei der o- und p-Dimethylamidobenzoësäure.

Die erwähnte Abhängigkeit der Esterificierungsfähigkeit von der Masse der o-Substituenten ist in den von mir untersuchten monosubstituierten Benzoësäuren auffallend bemerkbar bei den Gruppen $NH.CH_3$ und $N(CH_3)_2$, von denen die letztere die Esterificierung weit mehr erschwert (Mono- und Dimethylanthranilsäure).

Experimentelles.

A. Trimethylanthranilsäure (o-Benzbetaïn).

I. Methylierung der Anthranilsäure nach Lauth.

Die Behandlung der Aminosäure mit Jodmethyl und Ätznatron in methylalkoholischer Lösung habe ich des öfteren genau nach den Angaben von Lauth und ferner mit vielfachen Abänderungen hinsichtlich der Menge von Halogenalkyl und Alkali bei gewöhnlicher Temperatur oder bei Siedehitze ausgeführt. Dabei begegnete ich stets nur den beiden von Lauth beschriebenen Reaktionsprodukten, seiner Dimethylanthranilsäure vom Smp. 179°, welche in Wirklichkeit Monomethylanthranilsäure ist, und seinem Betaïnjodhydrat vom Schmelzp. 175°, das von mir einwandsfrei als Dimethylanthranilsäuresalz erkannt und charakterisiert wurde.

1. Methylierte Anthranilsäure vom Schmelzp. 179°.

Beim Erhitzen von 1 Mol.-Gew. Säure, die mit 1 Mol.-Gew. 36% Natron neutralisiert ist und 2 Mol.-Gew. Jodmethyl bei Gegen-

wart von Alkohol, erhielt Lauth als Hauptprodukt eine sehr wohl charakterisierte und ausführlich beschriebene Verbindung, welche er für Dimethylanthranilsäure hielt; sie diente ihm zum Studium der Farbstoffbildung bei Einwirkung verschiedener Oxydationsmittel. Dieses Alkylderivat ist indessen identisch mit der von E. Zacharias, sowie von G. Fortmann auf verschiedenen Wegen dargestellten Monomethylanthranilsäure, was sowohl bei direktem Vergleich, wie bei der Analyse der nach Lauths Vorschrift gewonnenen Substanz zutage trat. Die auf verschiedenen Wegen bereiteten Präparate zeigen hinsichtlich des Schmelzpunktes 179°, der Löslichkeit und Kristallform lückenlose Übereinstimmung.

Analysen:

I. 0,2420 g Substanz gaben 0,5635 g CO_2 u. 0,1312 g H_2O
II. 0,2026 g „ „ 0,4724 g CO_2 u. 0,1137 g H_2O
III. 0,1925 g Substanz = 15 ccm N bei 17° u. 721,7 mm

Berechnet für $C_9H_{11}O_2N$ (Dimethylanthranilsäure):

C = 65,39 %
H = 6,69 %
N = 8,50 %

Berechnet für $C_8H_9O_2N$ (Monomethylanthranilsäure):

C = 63,57 %
H = 5,96 %
N = 9,29 %

Gefunden:

C = 63,52 % (I.); 63,58 % (II.)
H = 6,02 % (I.); 6,23 % (II.)
N = 9,04 % (III.)

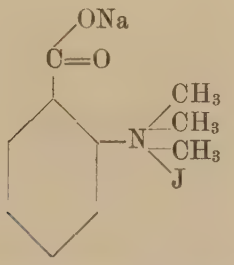
(Lauth hat verzeichnet: Gefunden: C = 65,43 %
H = 6,70 %
N = 8,15 %)

Auch Lauths Mitteilungen über die Farbstoffbildung fand ich zutreffend für die monomethylierte Verbindung. Total verschieden von ihr ist, wie unten gezeigt wird, die zweifach methylierte.

Erwähnt mag hier noch werden, dafs mit Jodwasserstoff die monoalkylierte Säure ein von dem Derivat der wirklichen Dimethylanthranilsäure verschiedenes Salz liefert. Ersteres beginnt schon über 100° sich zu verändern und zersetzt sich heftig bei 155°, während das später zu beschreibende tertiäre Salz den genauen Smp. 175° aufweist.

2. Jodhydrat vom Smp. 175° einer methylierten Anthranilsäure.

Lauths Arbeit zielte hin auf die Untersuchung des Betaïns der Anthranilsäure. Dieses glaubte er zu isolieren in Form seines jodwasserstoffsauren Natriumsalzes von der Konstitution:



beim Ansäuern mit Salzsäure entstand daraus ein sorgfältig beschriebenes Hydrojodid (Spm. 175°), welches beim Behandeln mit Silberoxyd das Betaïn liefern soll. Dieses Hydrojodid ist indessen nicht das Salz des Betaïns, sondern dasjenige der bis jetzt noch nicht beschriebenen Dimethylanthranilsäure.

Dieses Produkt der Alkylierung, welches nach Lauth die oben beschriebene methylierte Anthranilsäure begleitet und bei Anwendung von 3 Mol.-Gew. Jodmethyl vorwiegend gewonnen wird, erhielt ich in allen Fällen als Endprodukt der Methylierung.

Beim ersten Versuch, den ich genau nach Lauths Angaben ausführte, liefs ich 68 g Anthranilsäure, die in 60 g (d. i. 3 Mol.) Ätznatron gelöst waren, mit 150 g Methylalkohol überschichtet und mit 220 g (d. i. 3 Mol.) Jodmethyl 4 Tage lang verschlossen in der Kälte stehen. Die Isolierung wird wie bei der m-Verbindung erst dann vorgenommen, wenn auf wiederholten Zusatz von Natron und Jodmethyl die Reaktion dauernd alkalisch bleibt. Die Isolierung selbst erfolgt zweckmäfsiger als nach Lauth auf folgende Weise:

Nach dem Abdestillieren des Alkohols und Wiederaufnehmen des Rückstands mit Wasser neutralisierte ich mit Jodwasserstoffsäure und fügte die berechnete Menge Jod, in Jodwasserstoff gelöst, hinzu. Ich erhielt so ein Perjodid, welches als dunkles Öl ausfällt und bald zu einem stahlblau schimmernden Kristallkuchen erstarrte.

Das zerkleinerte und gut ausgewaschene Produkt gab bei der Bearbeitung mit Wasserdampf sein locker gebundenes Jod ab. Das beim Konzentrieren der schwach gelblich gefärbten wässrigen Lösung in schönen langen Prismen sich ausscheidende jodwasserstoffsaure Salz

schmilzt nach dem Entwässern bei 175° und stimmt darin, wie auch bezüglich seiner Löslichkeit in Wasser, Alkohol und Aceton genau mit Lauths Beschreibung überein. Hinzugefügt sei nur, dafs es aus wässeriger Lösung mit zwei Molekülen Wasser kristallisiert, die es an der Luft allmählich vollständig verliert; wasserfrei kristallisiert es aus Alkohol.

Analysen:

0,3319 g Substanz (aus H_2O krist.) verloren an der Luft: 0,0392 g H_2O
0,5840 g „ (aus H_2O krist.) „ „ „ „ : 0,0627 g H_2O

Berechnet für $C_9H_{11}O_2N.HJ.2H_2O$ (d. i. tertiär Salz.):

$2H_2O = 10{,}95\ \%$

Gefunden: $2H_2O = 11{,}81\ \%$; $10{,}73\ \%$

0,1641 g	Substanz	(aus Alk. krist.)	gaben:	0,1315 g AgJ
0,2103 g	„	„	„	0,1676 g AgJ
0,2150 g	„	„	„	0,1710 g AgJ
0,2824 g	„	„	„	0,2253 g AgJ
0,2205 g	„	„	„	0,3000 g CO_2 und 0,0792 g H_2O

Berechnet für $C_{10}H_{14}O_2NJ$ (Betaïnsalz):

C = 39,08 %
H = 4,60 %
J = 41,31 %

Berechnet für $C_9H_{12}O_2NJ$ (Dimethylanthranilsäuresalz):

C = 36,86 %
H = 4,13 %
J = 43,29 %

Gefunden: [1])

C = 37,11 %
H = 4,02 %
J = 43,29 %, 43,05 %, 42,98 %, 43,10 % [2])

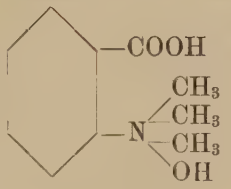
Dafs in dem Jodid das Salz einer methylierten Anthranilsäure und nicht das eines Esters vorliegt, zeigt sich darin, dafs es beim Neutralisieren mit Alkali und Aussalzen durch Kaliumcarbonat nichts Ätherlösliches liefert.

Für die Einwirkung von Silberoxyd auf das Jodid weichen meine Beobachtungen vollständig von den Angaben Lauths ab und es fehlt mir für die letzteren jegliche Erklärung.

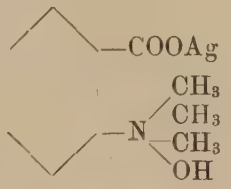
1) Lauth fand 40,7 % J in diesem Salz.

2) Für die Bestimmungen dienten Präparate verschiedener Herstellung.

Nach Lauth soll beim Behandeln mit Blei- oder Silberoxyd eine alkalische Lösung entstehen, die beim Eindunsten das kristallisierte Hydrat:



hinterläfst, eine an der Luft rapid Kohlensäure anziehende Substanz, welche mit Silbernitrat bei Anwesenheit von Salpetersäure das Salz:



liefern soll; beim Erhitzen auf 200° soll die Substanz in Dimethylanilin, Kohlensäure und Methylalkohol zerfallen.

Diese Beschreibung stimmt gleich wenig für die später beschriebene dimethylierte, wie für die auf anderem Wege erhaltene trimethylierte Anthranilsäure. Letztere (das Betaïn) verbindet sich nicht mit Kohlensäure und gibt kein Silbersalz.

Zur Entjodung des Salzes vom Schmelzpunkt 175° ist reichlich das Doppelte der theoretischen Menge Silberoxyd erforderlich; wendet man nur $^1/_2$ Mol.-Gew. Silberoxyd an, so fällt ein lichtbeständiges, schwach gelblich gefärbtes Doppelsalz aus. Läfst man das Silberoxyd nur in der Kälte einwirken, so liefert die vom Silberniederschlag abfiltrierte wässerige Lösung nur etwa 45—50% der theoretischen Ausbeute an ziemlich reiner Dimethylanthranilsäure. Aus siedendem Äther umkristallisiert, zeigte dieselbe den Schmelzpunkt 70° und die übrigen Eigenschaften wie auch die Zusammensetzung der unten ausführlicher behandelten Säure.

Analyse:

I. 0,1334 g Substanz gaben: 0,3184 g CO_2 und 0,0815 g H_2O
II. 0,2055 g „ „ 0,4947 g CO_2 „ 0,1247 g H_2O

Berechnet für $C_9H_{11}NO_2$ (Dimethylanthr.):	Gefunden:
C = 65,39%	I. 65,10%; II. 65,65
H = 6,69%	I. 6,92%; II. 6,80

Wenn man die abfiltrierten Silberrückstände mit siedendem Wasser auslaugt und etwas in Lösung gegangenes Silber mit Hilfe von Schwefelwasserstoff entfernt, so entsteht eine dunkelpurpurrot gefärbte Lösung, die beim Eindunsten in reichlicher Menge eine anfangs sirupöse, aber beim Behandeln mit Alkohol und Äther fest werdende und sehr hygroskopische Substanz hinterläfst, welche einen starken Gehalt an Schwefel aufweist. Ich habe mich mit diesem Nebenprodukt, da es nicht im Bereich meiner beabsichtigten Untersuchungen lag, nicht eingehender befafst.

Übrigens wurde zur weiteren Bestätigung der Konstitution des Jodids dasselbe auch dargestellt aus der auf anderem Wege erhaltenen Dimethylanthranilsäure (siehe unten). Es stimmte im Schmelzpunkt (175°) und in sonstigen Merkmalen, wie auch in der Zusammensetzung mit dem vorher beschriebenen Salze überein, während das Betaïnjodhydrat davon wesentlich verschieden ist.

Analyse:

0,1826 g Substanz gaben: 0,1460 g AgJ

Berechnet für $C_9H_{12}O_2NJ$:	Gefunden:
J = 43,29 %	43,20 %

Ich möchte hier noch einen Versuch erwähnen, den ich in der Hoffnung ausführte, die auf obigem Wege in schlechter Ausbeute erhaltene Dimethylanthranilsäure glatt zu bekommen. Es gelang mir jedoch nur, das jodwasserstoffsaure Salz in guter Ausbeute darzustellen, während aus demselben die freie Säure, wie ich schon erwähnt, auch durch Neutralisieren mit Alkali nicht zu isolieren ist.

1 Mol.-Gew. (54 g) Anthranilsäure überschichtete ich mit ca. 300 g Wasser, fügte eine konzentrierte Lösung von 1 Mol.-Gew. (16 g) Ätznatron hinzu und schüttelte mit 1 Mol.-Gew. (50,5 g) Dimethylsulfat kurze Zeit. Hierbei tritt starke Selbsterwärmung ein und Monomethylanthranilsäure fällt in fast quantitativer Ausbeute aus. Ohne zu filtrieren fügte ich dann in weiteren je 4 Portionen 1 Mol.-Gew. Ätznatronlösung und 1 Mol.-Gew. Dimethylsulfat hinzu und liefs das Gemenge 3 Stunden in der Schüttelmaschine. Es fand klare Lösung statt und ich vermutete die Reaktion in dem Sinne geleitet zu haben, dafs aus dem Natriumsalz der Methylanthranilsäure und Dimethylsulfat einerseits freie Dimethylanthranilsäure, andrerseits methylschwefelsaures Natrium entstanden wäre. Aus diesem Gemisch hoffte ich durch Extraktion mit Ather die Säure zu erhalten; hingegen entstand ein Additionsprodukt beider Körper, aus dem ich die Säure nicht direkt zu isolieren vermochte.

Deshalb wurde die Lösung eingeengt, mit Methylalkohol abgedunstet, wobei das Ganze kristallinisch erstarrte. Nach dem Auflösen in Wasser wurde dann auf dem schon beschriebenen Umweg über das Perjodid das reine Jodid der Dimethylanthranilsäure erhalten.

3. Alkylierungsversuche mit Anthranilsäure.

Wie schon erwähnt, gelangte ich stets zu den beiden von Lauth erwähnten Derivaten der Anthranilsäure. Die folgenden Versuche, die auf die Gewinnung des Betaïns, resp. der freien Dimethylanthranilsäure hinzielten, führten stets zu dem jodwasserstoffsauren Salz der letzteren.

I. 1 Mol.-Gew. (13,7 g) Anthranilsäure, 1 Mol.-Gew. (4 g) trockenes Ätznatron, wurden mit 3 Mol.-Gew. (42,6 g) Jodmethyl in absolut alkoholischer Lösung 5 Stunden unter Rückfluſs gekocht. Nach dem Abdestillieren des Alkohols konnte in der Hauptmenge jodwasserstoffsaures Salz der Dimethylanthranilsäure 13 g isoliert werden. Esterbildung fand nebenher nur in ganz minimaler Menge statt.

II. 1 Mol.-Gew. (13,7 g) Säure, 2 Mol.-Gew. (8 g) trockenes Ätznatron und 3 Mol.-Gew. (42,6 g) Jodmethyl in absolut alkoholischer Lösung einige Stunden (5 Std.) unter Rückfluſs gekocht, hinterlieſsen nach dem Eindunsten 45 g festes aus Alkohol durch Äther ausgefälltes Salz. Ich habe mich damit begnügt, das entstandene Produkt mit Hilfe des Jodids in das jodwasserstoffsaure Salz der Dimethylanthranilsäure überzuführen und zu konstatieren, daſs weder Esterbildung noch Bildung quaternärer Verbindung stattgefunden hatte. Smp. 175°.

III. Bei der Verarbeitung von 1 Mol.-Gew. (13,7 g) Säure, 3 Mol.-Gew. Atznatron und 3 Mol.-Gew. (42,6 g) Jodmethyl wurde nichts wesentlich anderes beobachtet.

II. Darstellung von Dimethylanthranilsäuremethylester.

Monomethylanthranilsäure.

Da die Esterficierung der Dimethylanthranilsäure nur schlechte Ausbeuten an Ester liefert, verdient es den Vorzug, zur Gewinnung ihres Esters, sowie des Betaïns die leicht zugängliche Monomethylanthranilsäure zu esterificieren und den in guter Ausbeute entstandenen Ester zu alkylieren.

Einfacher als nach den Angaben von E. Zacharias, G. Fortmann, H. Meyer[1]), sowie von G. Schultz und Flachsländer[2])

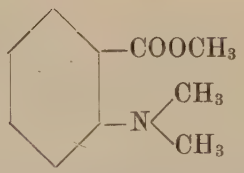
1) Monatsh. 21, 930 (1900).

2) Zeitschr. f. Farben- und Textilchemie I, 353 (1902).

gewinnt man die Monomethylanthranilsäure nach der Methylierungsmethode von F. Ullmann[1]).

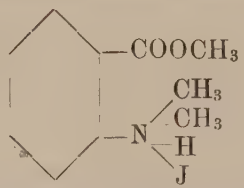
Anthranilsäure wird in der molekularen Menge verdünnter Natronlauge aufgelöst und mit 1 Mol.-Gew. Dimethylsulfat unter Kühlung kurze Zeit geschüttelt. Das schwer (in ca. 500 Teilen Wasser bei gewöhnlicher Temperatur) lösliche Reaktionsprodukt fällt in fast quantitativer Ausbeute aus und zwar frei von tertiärer Verbindung; es wurde abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Zur Bereitung des weiterhin angewandten, von H. Walbaum[2]) und Schultz und Flachsländer[3]) bereits beschriebenen Methylesters wurde die Säure aus Alkohol umkristallisiert und in methylalkoholischer Lösung mit trockenem, gasförmigem Salzsäuregas gesättigt. Die Isolierung erfolgte auf die bekannte Weise durch Abdestillieren des Lösungsmittels, Aussalzen mittels Kaliumcarbonat und Extraktion mit Äther.

Dimethylanthranilsäuremethylester.



Der Monomethylanthranilsäuremethylester reagiert in unverdünntem Zustand (nicht aber in ätherischer Lösung) mit Jodmethyl schon in der Kälte; die Einwirkung verläuft quantitativ bei vierstündigem Erhitzen im Autoklaven auf 95° und liefert das

jodwasserstoffsaure Salz des Dimethylanthranilsäuremethylesters



nach dem Waschen mit Äther in analysenreinem Zustande.

---

1) Ann. d. Chemie 327, 104 (1903).
2) Journ. f. prakt. Chemie (2) 62, 136 (1900).
3) Zeitschr. f. Farben- und Textilchemie I, 353 (1902).

Analyse:

0,1908 g Substanz gaben: 0,1452 g AgJ

Berechnet für CHON.HJ:	Gefunden:
J = 41,31 %	41,15 %

Das Jodid bildet in Wasser ziemlich schwer lösliche Nadeln und Blättchen vom Smp. 163°. Es wird durch Wasser nicht merklich zersetzt, zum augenfälligen Unterschied vom Hydrojodid des Monomethylanthranilsäureesters, welcher beim Versetzen mit Wasser den freien Ester ausscheidet.[1])

Aus seinem jodwasserstoffsauren Salz wird der Ester mit Pottaschelösung in Freiheit gesetzt. Er destilliert unter 38 mm Druck konstant bei 160—161°; unter 11,5 mm zwischen 130—131° (Thermometer im Dampf bis 50°) als Öl von schwach aromatischem Geruch, welches in Wasser sehr schwer löslich ist. Auch unter gewöhnlichem Atmosphärendruck ist der Ester unzersetzt destillierbar und zwar bei 245—246° 713 mm (Therm. i. D. 40°), zum Unterschied vom Ester der monomethylierten Säure kristallisiert er nicht beim Abkühlen; mit Platinchlorwasserstoffsäure gibt der Ester eine kristallinische Fällung.

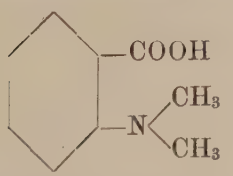
Analysen:

0,1916 g Substanz gaben: 0,4703 g CO_2 u. 0,1259 g H_2O

0,0983 g „ „ 6,6 ccm N bei 12° und 719 mm

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N$:	Gefunden:
C = 66,98 %	66,94 %
H = 7,32 %	7,36 %
N = 7,83 %	7,94 %

Dimethylanthranilsäure.



Der Ester dieser Säure wird glatt verseift durch achtstündiges Kochen mit Wasser am Rückflufskühler; die entstandene klare Lösung

1) Chlorhydrat und Sulfat des Methylanthranilsäuremethylesters beschreibt hingegen H. Walbaum als in Wasser leicht löslich (Journ. f. prakt. Chem. (2), 62, 136 (1900), während die Chlorhydrate der Anthranilsäure nach H. Kolbe [Journ. f. pr. Chem. (2), 30, 474 (1884)] u. E. u. H. Erdmann [(B. B. 32, 1213 (1899)] durch Wasser zerlegt werden.

hinterläfst beim völligen Abdunsten in fast quantitativer Ausbeute die Dimethylanthranilsäure als kristallinisch erstarrende Masse. Sie wird durch Umkristallisieren aus siedendem Äther gereinigt und beim Verdunsten des Lösungsmittels in vortrefflich ausgebildeten, langen weifsen Nadeln vom Smp. 70° erhalten. Dieser Weg der Bereitung der Säure erschien mir als der geeignetste; man kann auf diese Weise bequem und in beliebiger Menge zu dem Körper kommen.

Analyse:

0,1697 g Substanz gaben: 0,4067 g CO_2 und 0,1056 g H_2O

Berechnet für $C_9H_{11}O_2N$:	Gefunden
C = 65,39 %	65,36 %
H = 6,69 %	6,97 %

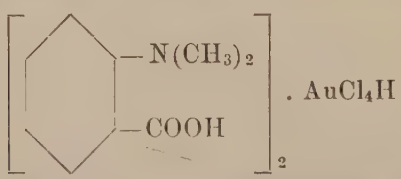
Die Säure ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, schwer in kaltem Äther und reagiert auf Lackmus schwach sauer. Mit Silbernitrat liefert sie einen am Licht unbeständigen, weifsen Niederschlag; mit Platinchlorwasserstoffsäure ein in Wasser schwer lösliches, in feinen Nadeln ausfallendes Salz; mit Pikrinsäure eine ziemlich leicht in Wasser lösliche Verbindung von asbestähnlichem Habitus. Charakteristisch ist für die Säure, dafs ihre Lösung in verdünnter Schwefelsäure auf Zusatz von Kaliumpermanganat eine intensiv orangegelbe Färbung annimmt. (Unterschied von Trimethylanthranilsäure.)

Derivate der Säure.

1. Das jodwasserstoffsaure Salz vom Smp. 175° ist bereits oben beschrieben.

2. Das salzsaure Salz schmilzt bei 192—193° unter Zersetzung.

3. Chloraurat der Dimethylanthranilsäure.



Das salzsaure Salz der Dimethylanthranilsäure gibt in wässeriger Lösung mit Goldchlorid einen Niederschlag, der sich in kaltem Wasser äufserst schwer löst und beim Erhitzen mit Wasser Zersetzung erleidet. Aus siedendem Alkohol kristallisiert das Golddoppelsalz in schönen, gelben Prismen, die sich, ohne einen bestimmten

Schmelzpunkt zu zeigen, über 100° allmählich zersetzen. Zur Folge der Analyse ist das Aurat nicht normal zusammengesetzt, sondern als eine Verbindung von zwei Molekülen der Aminosäure mit einem Molekül Goldchlorwasserstoff zu betrachten.

Analyse:

0,2584 g Subst. (über H_2SO_4 zur Konstanz getrocknet) gaben: 0,0755 g Au

Berechnet für $C_6H_4-COOH \,.\, AuCl_4H$:

Au = 39,05 %

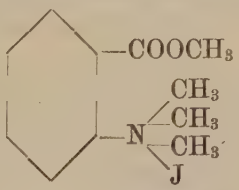
Berechnet für $\left[C_6H_4-COOH\right]_2 \,.\, AuCl_4H$:

Au = 29,43 %

Gefunden:

Au = 29,23 %

Jodmethylat des Dimethylanthranilsäuremethylesters.



Dieses Derivat wurde durch Einwirkung von Jodmethyl auf den unverdünnten Ester bei gewöhnlicher Temperatur gewonnen. (Ich verweise auf die weiter unten angegebenen vergleichenden Versuche in bezug auf die Ausbeute.) Die Addition geht sehr träge vonstatten und wird durch Erhitzen nicht beschleunigt. 40 g Ester gaben nach achttägigem Stehen 12 g Jodmethylat.

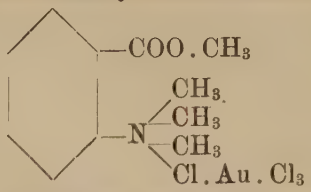
Es ist bei Siedetemperatur in Wasser und Alkohol leicht, in kaltem Alkohol fast gar nicht löslich, in Chloroform ziemlich leicht löslich. Es kristallisiert aus heifsem Wasser in wasserfreien, farblosen, langen Prismen vom Smp. 153°.

Analyse:

0,2294 g Substanz gaben: 0,1685 g AgJ

Berechnet für $C_{11}H_{16}O_2N \,.\, J$:	Gefunden:
J = 39,52 %	39,71 %

Chloraurat des Trimethylanthranilsäuremethylesters.



Versetzt man das vorhin beschriebene Jodmethylat des Dimethylanthranilsäureesters mit überschüssigem, frisch gefälltem Chlorsilber, so wird das Jod quantitativ durch Chlor ersetzt und die filtrierte, wässerige Lösung gibt nach dem Einengen und Zugeben der berechneten Menge Goldchlorid das Chloraurat des Trimethylanthranilsäuremethylesters. Es kristallisiert in goldgelben Nadeln vom Smp. 135—136°, die sich in Wasser und Alkohol in der Kälte schwer, leichter in der Wärme lösen.

Analyse: 0,2363 g Substanz gaben: 0,0872 g Au

Berechnet für $C_6H_4<^{COOCH_3}_{N(CH_3)_3 . Cl} + AuCl_3$:	Gefunden:
Au = 37,00 %	36,90 %

III. Die Bildung und das Verhalten des Dimethylanthranilsäureesters und seines Jodmethylates

zeigen mehrere, theoretisch bemerkenswerte Unterschiede von den entsprechenden, monomethylierten Verbindungen und von den analogen Derivaten der m- und p-Aminobenzoësäuren andererseits.

1. Die Esterificierung ergibt bei der Dimethylanthranilsäure eine weit geringere Ausbeute als bei Monomethylanthranilsäure und bei p-Dimethylamidobenzoësäure.

a) Die Lösung von 5 g Monomethylanthranilsäure in 100 ccm käuflichen Methylalkohols wurde unter Wasserkühlung mit trocknem Chlorwasserstoff gesättigt und 16 Stunden lang stehen gelassen. Die Isolierung des Esters geschah bei diesem und den folgenden Versuchen auf die nämliche Weise, durch Abdunsten des Alkohols im Vakuum bei schwacher Erwärmung, Aufnehmen des festen Rückstandes mit Wasser, vorsichtigem Neutralisieren unter Kühlung mit Natronlauge und Sättigen mit Pottasche.

Durch öfteres Ausäthern wird der Ester vollkommen extrahiert und mit geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels tarierte ich den gebildeten Ester in einem leer gewogenen Kölbchen. Ausbeute: 2 g, d. i. 36 %.

b) Unter denselben Bedingungen lieferten 5 g Dimethylanthranilsäure 0,7 g Ester, d. i. 13 % der Theorie.

c) Die Ausbeuten verbessern sich wesentlich bei der Monomethylanthranilsäure, wenn man vollkommen trocken arbeitet und folgende Versuchsbedingungen einhält: 81 g Methylanthranilsäure wurden in 1 kg absolut trocknem Holzgeist mit Chlorwasserstoff bei Wasserbadtemperatur gesättigt, darauf unter Rückfluſs 2 Stunden gekocht (Kühler mit Chlorcalciumrohr verbunden) und dann unter konstanter Wasserkühlung nochmals mit Salzsäuregas gesättigt und 12 Stunden lang gut verschlossen stehen gelassen. Die Temperatur des kühlenden Wassers behielt immer Zimmertemperatur. 81 g Säure gaben 57 g Ester, d. i. 64 % der Theorie, ebenso wurden aus 60 g Säure 40 g Ester, d. i. 61 % der Theorie gewonnen.

d) Unter den nämlichen Bedingungen erhielt ich aus 5 g Dimethylanthranilsäure 0,95 g Ester, d. i. 17,6 % der Theorie.

e) 5 g p-Dimethylaminobenzoësäure lieferte unter den Bedingungen von c) 4,7 g Methylester, d. i. 87 % der Theorie.

Tabelle:

I. Monomethylanthranilsäureester	II. Dimethylanthranilsäureester	III. p-Dimethylamidobenzoësäureester
Vers. a); b) 36 %	13 %	—
Vers. c) 64 %, 61 %	17,6 %	87 %

2. Dimethylanthranilsäuremethylester reagiert weit träger mit Jodmethyl als Monomethylanthranilsäureester und andererseits m- und p-Dimethylamidobenzoësäuremethylester.

a) 40 g Dimethylanthranilsäureester lieferten mit der molekularen Menge Jodmethyl bei Zimmertemperatur in 4 Tagen 12 g (d. i. 16,7 % der Theorie), 32,8 g Ester in 7 Tagen 12,2 g (d. i. 21 % der Theorie) Jodmethylat.

5,5 g Dimethylanthranilsäureester gaben mit 1 Mol.-Gew. Jodmethylat im Einschlufsrohr 8 Stunden lang von 80—145° erhitzt und dann 2 Tage in der Kälte aufbewahrt 1,5 g Jodmethylat (d. i. 15 % der Theorie). In ätherischer Lösung reagiert der Ester bei Zimmertemperatur überhaupt nicht mit Jodmethyl.

b) Hingegen erhielt ich aus 0,7 g

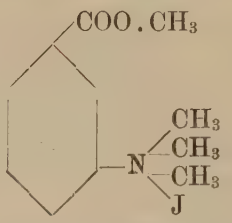
m-Dimethylamidobenzoësäuremethylester

(aus einem Betaïnpräparat von Herrn Prof. Willstätter durch Umlagerung bekommen) mit 1 Mol.-Gew. Jodmethyl bei Zimmertemperatur in 24 Stunden 0,9 g Jodmethylat (d. i. 72 % der Theorie) und zwar

tritt in diesem Falle die Ausscheidung des Additionsproduktes sofort ein, während sie bei der o-Verbindung erst nach mehr als einstündigem Stehen beginnt.

Das noch nicht beschriebene

Jodmethylat des m-Dimethylamidobenzoësäuremethylesters



bildet Nädelchen, die in kaltem Wasser und Alkohol schwer, in warmem Wasser leicht löslich sind und bei 220—221° unter Zersetzung schmelzen.

Analyse:

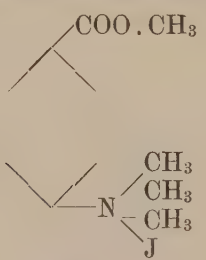
0,2239 g Substanz gaben: 0,1626 g AgJ

Berechnet für $C_{11}H_{16}O_2NJ$:	Gefunden:
J = 39,52 %	39,24 %

c) p-Dimethylamidobenzoësäuremethylester

(3,58 g) wurde mit Jodmethyl ($1^1/_4$ Mol.) $2^1/_2$ Stunden lang im Einschmelzrohr bis auf 110° erhitzt. Ich isolierte darnach in reinem Zustand 5,5 g Jodmethylat (d. i. 85,9 %) der berechneten Menge.

Jodmethylat des p-Dimethylamidobenzoësäureesters.



Dieses ebenfalls in der Literatur noch nicht erwähnte Salz kristallisiert aus Alkohol, worin es sich in der Hitze ziemlich schwer, in der Kälte sehr schwer löst, in silberglänzenden, sechsseitigen Tafeln, die bei 170° unter plötzlicher Zersetzung schmelzen. In Wasser ist es leicht löslich.

Analyse:

0,2376 g Substanz gaben: 0,1732 g AgJ

Berechnet für $C_{11}H_{16}O_2NJ$:	Gefunden:
J = 39,52 %	39,30 %

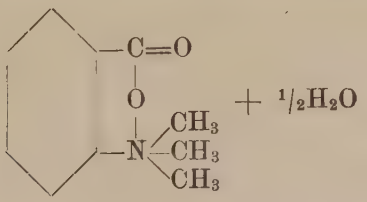
3. Die Jodide der Ester von quaternären Aminocarbonsäuren liefern bei der Einwirkung von feuchtem Silberoxyd die Betaïne, indem die primär gebildeten Betaïnester eine im Allgemeinen sehr rasch verlaufende, intramolekulare Verseifung erleiden. Diese Verseifung der Estergruppe findet bei dem Derivat der Anthranilsäure wesentlich langsamer statt als bei demjenigen der m-Aminobenzoësäure.

a) 0,902 g Jodmethylat des Dimethylanthranilsäuremethylesters wurden mit überschüssigem Silberoxyd in der Kälte entjodet und sogleich filtriert (72,5 g Lösung). Eine Hälfte des Filtrats wurde nach 11 Minuten mit $^1/_{10}$ N-Salzsäure neutralisiert und verbrauchte dabei 0,8 ccm anstatt der berechneten molekularen Menge von 13,7 ccm.

Die zweite Hälfte wurde bei Zimmertemperatur in vier Stunden neutral.

b) 0,46 g Jodmethylat des m-Dimethylamidobenzoësäuremethylesters wurden in gleicher Weise behandelt. Das entjodete Filtrat (49 ccm) zeigte bereits nach neun Minuten neutrale Reaktion.

IV. o-Trimethylaminobenzoësäure.



Aus dem beschriebenen Jodmethylat des Dimethylanthranilsäuremethylesters gewinnt man das Betaïn durch Behandlung mit frisch gefälltem, gut ausgewaschenem Silberoxyd und Eindunsten der von Jod und Silber freien Lösung im Vakuum. Rührt man den hinterbleibenden kristallinischen Rückstand mit wenig absolutem Alkohol an, so läfst sich das Betaïn in schönen, farblosen Tafeln isolieren. Für die Analyse nnd die Untersuchung des Verhaltens in der Hitze, reinigte ich die Substanz durch Umkristallisieren aus wasserhaltigem Aceton (Präparat für Analyse I) oder besser aus (3 Teilen) siedendem, absolutem Alkohol (Präparat für Analyse II und III); sie scheidet sich

daraus in stark lichtbrechenden, viereckigen Tafeln und in kochsalzähnlichen terrassenförmigen und hohl pyramidalen Aggregaten aus. Das Betaïn enthält ein halbes Molekül Kristallwasser und ist in diesem Zustand völlig luftbeständig.

Analysen:

I. 0,1299 g Substanz gaben: 0,3040 g CO_2 und 0,0880 g H_2O
II. 0,2639 g „ „ 0,6145 g CO_2 „ 0,1778 g H_2O
III. 0,2585 g „ „ 17,8 ccm N bei 18,5° und 715 mm

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N$:	für $C_{10}H_{13}O_2N\,{}^1/_2H_2O$:
C = 66,98 %	63,75 %
H = 7,32 %	7,51 %
N = 7,83 %	7,46 %

Gefunden:

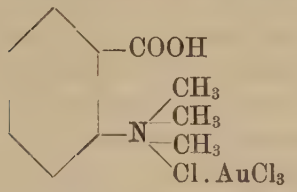
C = 63,82 % (I), 63,52 % (II)
H = 7,59 % (I), 7,55 % (II)
N = 7,46 % (III)

Das Kristallwasser läfst sich dem Betaïn nur äufserst schwer entziehen. 0,9674 g Substanz verloren 28 Stunden lang im Vakuum auf 100—120° erhitzt, 0,0497 g Wasser, d. i. 5,13 % (berechnet für $^1/_2$ Mol.: 4,78 %). Gröfsere Substanzmengen werden beim Entwässern überhaupt nicht konstant, da neben der Wasserabgabe auch schon beim Erwärmen auf 100—120° unter vermindertem Druck Umlagerung des Betaïns und Abspaltung von Dimethylanilin allmählich eintritt. So erfuhren z. B. 10,9238 g Betaïn bei 2 Wochen dauerndem Erhitzen im Vakuum auf 120° neben einer Vorlage von konzentrierter Schwefelsäure eine Gewichtsverminderung von 0,8387, d. i. 7,6 %, ohne dafs eine vollkommene Entwässerung zu erreichen war.

Die wasserhaltige Substanz zeigt den Smp. 224°, die entwässerte einen nur wenig höheren, etwa 227°. Das Anthranilsäurebetaïn ist in Wasser sehr leicht, in heifsem Alkohol ziemlich leicht, schwerer in kaltem Alkohol und namentlich Aceton löslich; unlöslich in Äther. Gegen Permanganat ist das Betaïn in kalter schwefelsaurer Lösung beständig.

Mit Platinchlorwasserstoffsäure liefert es in salzsaurer Lösung eine Ausscheidung trefflich ausgebildeter Tafeln, die in Wasser ziemlich schwer löslich sind, mit Pikrinsäure in konzentrierter Lösung einen aus feinen Spiefsen bestehenden Niederschlag.

Golddoppelsalz des Betaïns.

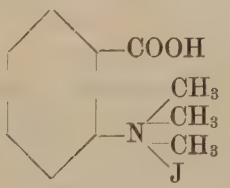


Auf Zusatz von Goldchlorid zur salzsauren Betaïnlösung fällt ein feiner Niederschlag aus, der sich beim Erwärmen leicht löst und nach dem Erkalten in kleinen, hellgelben Nädelchen kristallisiert. In kaltem Wasser ziemlich schwer löslich; färbt sich über 100° dunkler und schmilzt unter Zersetzung bei 206°.

Analyse: 0,2123 g Substanz gaben: 0,0803 g Au

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2NAuCl_4H$:	Gefunden:
Au = 37,99 %	37,82 %

Jodhydrat des Betaïns.



Zur Vervollständigung des Vergleiches mit der Dimethylanthranilsäure habe ich aus dem reinen Betaïn durch Zusatz der berechneten Menge Jodwasserstoffsäure das entsprechende Salz dargestellt und nochmals bestätigt gefunden, daſs keines der Lauth'schen Derivate identisch ist mit dem wirklichen Betaïnjodhydrat. Es bildet derbe, vierseitige Prismen mit rautenförmigen Endflächen; bei gewöhnlicher Temperatur in ca. 25 Teilen Wasser löslich; Smp. 138°. Das entsprechend angeführte Jodid von Lauth zeigt den Smp. 175° und ist bedeutend leichter in Wasser löslich. Der Jodgehalt läſst auf den Gehalt von einem Molekül Kristallwasser schlieſsen, das indessen bei 100° nicht zu entfernen ist.

Analyse: 0,2149 g Substanz gaben: 0,1555 g AgJ
0,2375 g „ „ 0,1714 g AgJ

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N . HJ$:	für $C_{10}H_{13}O_2N . HJ + H_2O$:
J = 41,31 %	39,02 %

Gefunden: J = 39,09 %, 38,99 %

V. Umlagerung des Anthranilsäurebetaïns.

Die Umlagerung des Betaïns in den isomeren Ester findet desto glatter statt, je sorgfältiger die Substanz entwässert ist. Ist der Wassergehalt derselben noch ein beträchtlicher, so tritt beim Schmelzen eine rapide Kohlensäureentwicklung ein, und dementsprechend ist der Anteil an Dimethylanilin im Reaktionsprodukt ein höherer. Ohne diese Nebenreaktion vermochte ich die Isomerisation nicht zu verwirklichen. Um den in der Hauptsache gebildeten Dimethylanthranilsäuremethylester von beigemengtem Dimethylanilin zu trennen (bei kleinen Substanzmengen führte fraktionierte Destillation nicht zum Ziele), machte ich von der ungleichen Reaktionsgeschwindigkeit bei der Einwirkung von Jodmethyl auf das Basengemisch Gebrauch.

10 g Betaïn in möglichst entwässertem Zustand erhitzte ich im Ölbade eine Viertelstunde lang auf 240—245°; die Substanz verflüssigte sich vollständig unter langsamer Gasentwicklung; dabei ging wenig feuchtes Dimethylanilin in die Vorlage über. Das umgewandelte Produkt wurde mit der vierfachen Menge trockenem Äther verdünnt und mit dem gleichen Gewicht Jodmethyl (d. i. Überschufs) versetzt. Dieses Verfahren wurde noch einige Male wiederholt, indem stets nach ein- bis zweitägigem Stehen die Lösung von der Ausscheidung abfiltriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aufs neue in demselben Verhältnis mit Jodmethyl in ätherischer Verdünnung behandelt wurde. Die letzten Portionen von ausgeschiedenem Jodid betrugen wenige Hundertstel Gramm. Die Summe der zehn Ausscheidungen war 2,73 g. Zufolge dem Schmelzpunkt (216°), der Kristallform und Löslichkeit lag reines Trimethylphenylammoniumjodid vor, was auch die Analyse von einigen Fraktionen bestätigte.

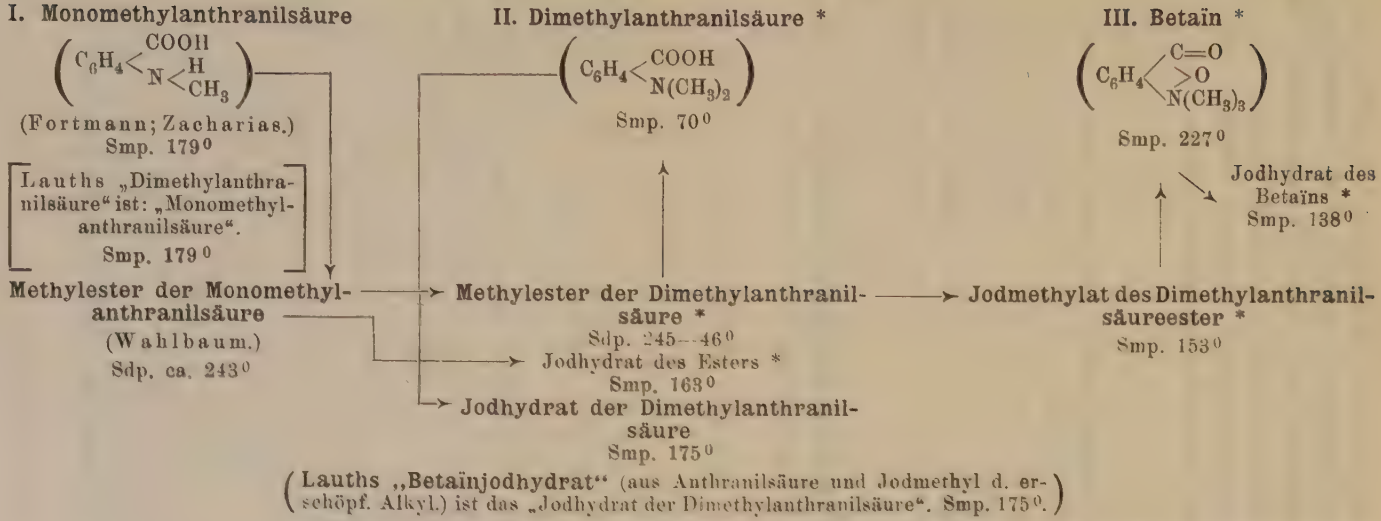
Analysen:

0,2082 g Substanz gaben 0,1850 g AgJ
0,1898 g „ „ 0,1686 g AgJ

Berechnet für $C_9H_{11}NJ$:	Gefunden:
J = 48,22 %	48,01 %

Zum Schlufs liefs ich überschüssiges Jodmethyl unverdünnt auf den noch mit Dimethylanilin verunreinigten Ester einwirken, wobei 0,6 g weniger reines Trimethylphenylammoniumjodid auskristallisierte. Das davon getrennte Öl enthielt noch ein wenig von dem Jodid gelöst und mufste durch wiederholtes Digerieren mit wasserfreiem Äther und erneute Filtration davon befreit werden; schliefslich gewann ich es durch zweimalige Fraktionierung unter vermindertem Druck

Übersicht über die Alkylierungsprodukte der Anthranilsäure.



Reaktionen *

I. der Dimethylanthranilsäure *	II. des Betaïns *
1. mit HJ ⟶ Jodhydrat Smp. 175°	1. mit HJ ⟶ Jodhydrat Smp. 138°
2. mit HCl ⟶ Chlorhydrat Smp. 192—93°	
3. mit $AuCl_4H$ ⟶ Chloraurat Smp. über 100° allmählich	2. mit $AuCl_4H$ ⟶ Chloraurat Smp. 206°
Die Lösungen geben:	
4. mit Silbernitrat ⟶ weifse, lichtunbeständige Fällung	3. mit Silbernitrat ⟶ keine Fällung
5. mit Kaliumpermanganat ⟶ intensiv orange-gelbe Färbung	4. mit Kaliumpermanganat ⟶ keine Färbung
	5. das wasserfreie Betaïn beim Erhitzen ⟵ Ester der Dimethylanthranilsäure

Anmerkung:

a) Die Pfeile deuten die Darstellungsweise an.

b) Die mit * bezeichneten Derivate sind neu.

in analysenreinem Zustand und fand die Identität mit dem Methylester der Dimethylanthranilsäure bestätigt. Unter 15 mm Druck ging die Hauptfraktion (2,5 g) konstant bei 137—138° (Thermometer im Dampf bis 50°) als farbloses Öl über. Wenn man in Betracht zieht, dafs bei den mannigfachen experimentellen Operation Verluste nicht zu vermeiden waren, so kann man die Ausbeute an isomerisiertem Ester als befriedigend ansehen.

Analyse:

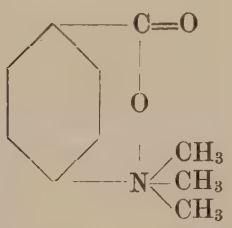
0,2026 g Substanz gaben 0,4984 g CO_2 u. 0,1332 g H_2O

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N$:	Gefunden:
C = 66,98 %	67,09 %
J = 7,32 %	7,37 %

Mit Jodmethyl lieferte der Ester das beschriebene Additionsprodukt vom Smp. 153°.

B. p-Trimethylaminobenzoësäure.

(p-Benzbetaïn.)



Zur Darstellung der Trimethylaminobenzoësäure hielt ich mich im wesentlichen an die Angaben von A. Michael und J. F. Wing[1]), die den Körper nach der Griefs'schen Alkylierungsmethode aus der p-Amidobenzoësäure erhielten.

30 g mit 50 g Methylalkohol überschichtete Säure werden mit 3 Mol.-Gew. (d. i. 27 g) Ätznatron, welches ich in konzentrierter wässeriger Lösung hinzugab und 3 Mol.-Gew. (d. i. 94 g) Jodmethyl in einem verschlossenen Gefäfs vier Tage lang stehen gelassen. Dabei schied sich auch nach öfterer Zugabe von Jodmethyl und Natronlauge bis zur alkalisch bleibenden Reaktion immer wieder etwas tertiäre Verbindung aus. Die quantitative Trennung dieses von dem gebildeten quaternären Derivat, wie dessen Isolierung konnte ich auf einfachere Weise wie die genannten Autoren bewerkstelligen.

---

1) Amer. chem. Journ. 7, 195 (1885).

Der Methylalkohol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Jodwasserstoffsäure angesäuert; von der in nicht unbeträchtlicher Menge ausfallenden p-Dimethylamidobenzoësäure wird abfiltriert und zur Lösung die berechnete Menge Jod-Jodwasserstoffsäure hinzugefügt. Das als chokoladebrauner, amorpher Körper ausfallende Perjodid gibt bei der Wasserdampfdestillation sein locker gebundenes Jod ab und liefert das Betaïnjodhydrat, wenn man die klare, von etwas gebildetem Harz befreite Lösung bis zur beginnenden Kristallisation auf dem Wasserbade eindampft. Zur Beschreibung dieses Salzes von Michael und Wing, dafs es ungefähr gleich leicht in Wasser löslich ist wie Jodnatrium, mufs ich bemerken, dafs es sich nur in 24,2 Teilen Wasser bei 15° löst.

Die aus dem jodwasserstoffsauren Salz mittelst frisch gefälltem Silberoxyd bereitete Betaïnlösung reagiert neutral, war halogen- und silberfrei und kristallisierte nach Abdampfen des Wassers über Schwefelsäure im Vakuum. Das so gewonnene Betaïn stimmt vollkommen überein mit den zitierten Angaben, verliert bei 100° 1 Mol. Wasser (Gef.: H_2O 9,3%; Ber. H_2O 9,12%) und schmilzt dann bei 255°.

Das bei der Methylierung erhaltene Nebenprodukt, das beim Ansäuern der wässerigen Lösung ausfiel, identificierte ich als reine p-Dimethylamidobenzoësäure. Die aus Alkohol umkristallisierte Substanz zeigt den von Michler[1]) angegebenen Smp. 233°, sublimiert und zersetzt sich langsam dabei in Kohlensäure und Dimethylanilin. Der nach dem Schmelzen wieder erstarrende Körper, sowie der sublimierte Teil zeigten gleichen Schmelzpunkt und gleiche Löslichkeit.

Dabei möchte ich erwähnen, dafs sich die p-Dimethylamidobenzoësäure mit besserer Ausbeute als nach den Angaben von Michler nach folgender Vorschrift darstellen läfst: 1 Mol.-Gew. p-Aminobenzoësäure wird in methylalkoholischer Lösung mit 2 Mol.-Gew. Jodmethyl und mit 2 Mol.-Gew. Ätznatron (in konzentrierter wässeriger Lösung) versetzt; bei mehrtägigem Stehen in der Kälte scheidet sich die freie, dimethylierte Säure direkt aus und zwar in guter Ausbeute. Ihre Beschreibung in der Literatur ist dahin zu ergänzen, dafs sie zum Unterschied von der p-Aminobenzoësäure in kalter Essigsäure unlöslich, in sehr viel heifser Essigsäure aber löslich ist; sie fällt aus dieser Lösung beim Erkalten wieder völlig aus.

---

1) Ber. 9, 401.

Verhalten des Betaïns in der Hitze.

Während nun Michael und Wing, obwohl sie auf der Arbeit von Griefs über die entsprechende Metaverbindung fufsen, lediglich den Smp. des Stoffes erwähnen, beobachtete ich, dafs mit der Verflüssigung eine quantitative Isomerisation Hand in Hand geht. Die zur Umlagerung verwandte Substanz wurde vorher 4 Stunden lang im Toluolbad bei Vakuum getrocknet und fand schon die Umlagerung bei einem untergeordneten Anteil während dieser Operation statt.

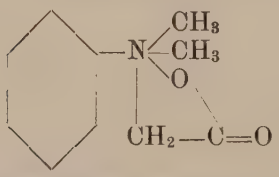
$5^1/_2$ g vollkommen trockenes Betaïn erhitzte ich im Ölbad auf eine Temperatur von 260—270°, wobei ohne jegliche Zersetzung die Substanz schmolz und sich dann durch ihre Löslichkeit in Äther und ihren weit niedrigeren Smp. als verschieden vom Betaïn erwies. Sie destillierte bei 304—305° (corr.) ohne Zersetzung und erstarrte in der Vorlage kristallinisch. Durch Umkristallisieren aus heifsem Alkohol erhielt ich in theoretischer Ausbeute (5 g) das Reaktionsprodukt, welches sich mit dem von E. Bischoff[1]) beschriebenen Methylester der p-Dimethylamidobenzoësäure als identisch erwies, in weifsen Blättchen vom Smp. 102°.

Analyse: 0,1885 g Substanz gaben: 0,4630 g CO_2 und 0,1245 g H_2O
0,1956 g „ „ 13,9 ccm N bei 11° und 723 mm

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N$:	Gefunden:
C = 66,98 %	66,99 %
H = 7,33 %	7,41 %
N = 7,84 %	8,06 %

C. Dimethylphenylglycocoll

(Dimethylphenylbetaïn).



Das Chlorhydrat des Betaïns ist von J. Zimmermann[2]) aus Dimethylanilin und Monochloressigsäure erhalten worden; besser als nach seinen Angaben läfst es sich nach der Vorschrift von F. Reitzenstein[3]) gewinnen, wonach ich ein Gemisch von 20 g Dimethylanilin

1) B. Ber. 22, 343 (1889).
2) Ber. 12, 2206 (1879).
3) Ann. d. Chemie 326, 326 (1903).

und 40 g feste Monochloressigsäure 8 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzte und den entstandenen dunkelgrünen Sirup in wenig absolutem Alkohol löste und mit Äther als festes, weifses Produkt erhielt. Die von dem Autor als „schwach bläulich gefärbt" beschriebenen Kristalle bekam ich durch zweimaliges Umkristallisieren aus absolutem Alkohol vollkommen farblos, worin das Salz auch in der Hitze schwer löslich ist.

Analyse:

0,2188 g Substanz gaben: 0,1445 g AgJ

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2NCl$:	Gefunden:
Cl = 16,44 %	16,33 %

Über das Betaïn selbst findet sich nur eine unrichtige Angabe von Zimmermann, der beim Behandeln des Chlorids mit feuchtem Silberoxyd ein stark basisch reagierendes, äufserst zerfliefsliches, begierig Kohlensäure anziehendes Produkt erhalten hat.

Wenn man das salzsaure Salz, das ich für die weitere Verarbeitung zweimal aus Alkohol umkristallisierte, mit frisch gefälltem, gut ausgewaschenem Silberoxyd behandelt, so entsteht eine neutral reagierende, halogen- und silberfreie Lösung, die beim Eindunsten das kristallwasserhaltige Betaïn in kristallinischen und durchaus nicht hygroskopischen Zustand hinterläfst. Es entsteht aus 20 g salzsaurem Salz in quantitativer Ausbeute 17,5 g (theor. Menge f. Betaïn + H_2O — 18,3 g), ist in Wasser sehr leicht, in siedendem Äthylalkohol leicht, in kaltem schwer löslich und in Äther unlöslich. Dasselbe wurde aus absolutem Alkohol umkristallisiert und so in luftbeständigen, kleinen, durchsichtigen Prismen erhalten, die sich zu charakteristischen, briefkuvertartigen Aggregaten vereinigen. Smp. 123—124°.

Die bisher in diesem Kapitel beschriebenen Betaïne, o-, m-, p-Benzbetaïn, wie das phenylierte Dimethylessigsäurebetaïn sind gegen Alkali vollkommen beständig. Die charakteristische Unbeständigkeit der β-Betaïne gegen Alkali erweist sich als nicht bestehend in der aromatischen Reihe; o-Trimethylbenzbetaïn (d. i. β-Betaïn) ist selbst beim Kochen mit Natronlauge beständig.

Analysen:

0,2640 g Substanz gaben: 0,5871 g CO_2 und 0,1782 g H_2O
0,2334 g „ „ 15 ccm N bei 11° und 716 mm

Berechnet für $C_{10}H_{13}NO_2$:	für $C_{10}H_{13}O_2N + H_2O$:
C = 66,98 %	60,85 %
H = 7,32 %	7,60 %
N = 7,84 %	7,11 %

Gefunden:
C = 60,65 %
H = 7,56 %
N = 7,21 %

Ihr Kristallwasser verliert die Substanz nicht im Vakuum über Schwefelsäure und nur langsam beim Erwärmen unter vermindertem Druck auf 105°; dabei erhält man, ähnlich wie bei dem Anthranilsäurebetaïn, keinen konstanten Wert für den Trockenverlust, da sich das Betaïn nicht ohne Umlagerung und Zersetzung entwässern läfst. Für den unten beschriebenen Versuch erhitzte ich 8,7622 g Betaïn 10 Stunden im Toluolbad im Vakuum bei vorgelegter konzentrierter Schwefelsäure; die Gewichtsverminderung betrug bis zur annähernden Gewichtskonstanz 0,8568 g, entsprechend 9,8 % H_2O (berechnet für 1 Mol. H_2O: 9,1 %). Das entwässerte Produkt war hygroskopisch, schmolz allmählich bei 162—163° und erwies sich als nicht ganz wasserfrei.

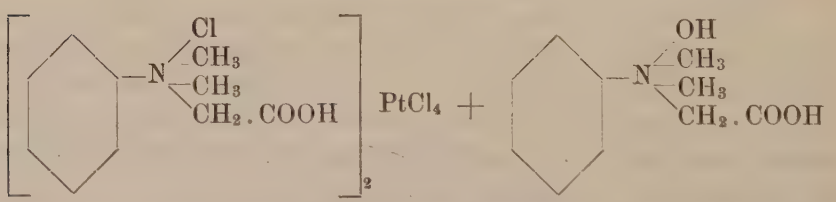
Analyse:

0,1373 g Substanz gaben: 0,3340 g CO_2 u. 0,0917 g H_2O

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N$:	Gefunden:
C = 66,97 %	66,35 %
H = 7,32 %	7,48 %

Das Betaïn gibt in konzentrierter, salzsaurer Lösung mit Goldchlorid eine zunächst ölige, dann kristallinisch erstarrende Fällung.

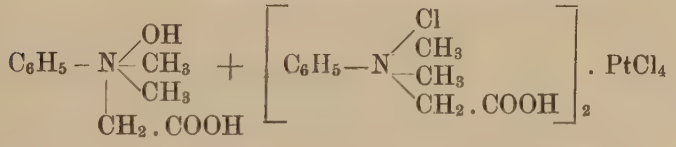
Das Chloroplatinat



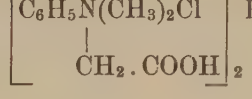
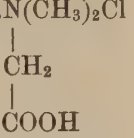
entsteht aus der nicht zu verdünnten, salzsauren Betaïnlösung auf Zusatz von Platinchlorid. Es ist in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht löslich. Aus heifsem, verdünntem Alkohol kristallisiert es in schön ausgebildeten, hellbraunen Prismen mit trapezförmigen

Seitenflächen, teilweise mit abgestumpften Kanten; beginnt sich bei 156° schwarz zu färben und sich zu zersetzen und schäumt bei 164° heftig auf. Zufolge mehrerer Analysen mufs ich dem Salze eine anormale Zusammensetzung zuschreiben und zwar lassen die Analysenwerte den Schlufs nahe, dafs der Körper eine Zusammensetzung folgender Art besitzt:

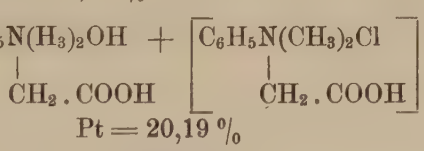
1 Mol. Betaïnhydrat + 1 Mol. Doppelsalz.



Analysen: 0,2496 g Substanz gaben: 0,0506 g Pt
0,1895 g „ „ 0,0382 g Pt
0,2721 g „ „ 0,0553 g Pt

Berechnet für:  $PtCl_4$; für: do. + 

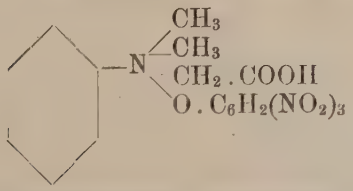
$Pt = 25{,}37\,\%$ $Pt = 19{,}82\,\%$

für: 

$Pt = 20{,}19\,\%$

Gefunden:
$Pt = 20{,}28\,\%$; $20{,}33\,\%$; $20{,}15\,\%$

Das Pikrat des Dimethylphenylbetaïns



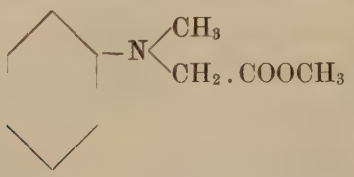
ist in Wasser fast unlöslich und kann aus sehr verdünnter wässeriger Lösung mit Pikrinsäure ausgefällt werden. Aus Weingeist kristallisiert es in feinen Nädelchen, die, ohne einen bestimmten Schmelzpunkt zu zeigen, gegen 120° sich zu verändern beginnen und bei 195° sich lebhaft zersetzen.

Analyse: 0,1916 g Substanz gaben: 0,3315 g CO_2 und 0,0651 g H_2O

Berechnet für $C_{16}H_{16}O_9N_4$:	Gefunden:
C = 47,03 %	47,18 %
H = 3,95 %	3,81 %

Verhalten des Dimethylphenylglycocolls in der Hitze.

Methylphenylglycocollester.



Das scharf getrocknete Dimethylphenylbetaïn schmolz bei kurzem Erhitzen im Olbade auf 170—175° fast ohne Gasentwicklung vollständig und liefs sich dann nicht wieder zum Kristallisieren bringen. Die verflüssigte Substanz wurde in ätherischer Lösung mit Pottasche getrocknet und hierauf durch wiederholte Fraktionierung im Vakuum gereinigt. Der Vorlauf der Destillation enthielt ein wenig Dimethylanilin, das durch sein Jodmethylat vom Smp. 216° erkannt wurde. Die Hauptmenge destillierte konstant unter 10 mm Druck bei 140—141° und bildete ein in Wasser fast unlösliches, mit Äther mischbares, neutral reagierendes Öl.

Analyse:

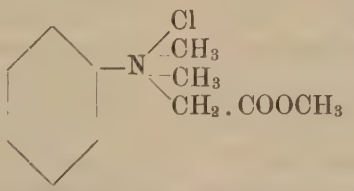
0,1277 g Substanz gaben: 0,3137 g CO_2 und 0,0859 g H_2O

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_2N$:	Gefunden:
C = 66,98 %	67,00 %
H = 7,32 %	7,54 %

Dafs in dem Produkt der Umlagerung der noch nicht bekannte Methylester des Methylphenylglycins vorliegt, fand ich bestätigt, als ich durch Addition von Jodmethyl an den Ester und Einwirkung von Silberoxyd daraus das ursprüngliche Betaïn zurückgewonnen, das mittelst des charakteristischen Pikrats sicher identificiert werden konnte. Die Angabe im Beilstein, dafs schon Silberstein (B. 17, 2661) diesen Ester beschrieben habe, beruht auf einem Irrtum. Silberstein schreibt in der zit. Arbeit: „Das Phenylbetaïn (Dimethylphenylbetaïn), sowie dessen Ester wurden von Zimmermann[1])

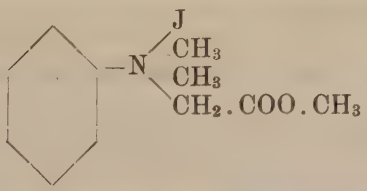
1) In Widerspruch mit der zitierten Veröffentlichung von Zimmermann gibt auch das Esterjodmethylat mit Silberoxyd die neutrale Lösung des Betaïns.

aus Monochloressigsäure, resp. deren Ester und Dimethylanilin dargestellt; was die Darstellung des Esters anbelangt will ich nur bemerken, dafs auch bei mehrstündigem Erhitzen von Dimethylanilin und Chloressigester auf 100° der gröfste Teil der Materialien unangegriffen bleibt. Durch wiederholtes Auswaschen des Reaktionsproduktes mit trockenem Äther läfst sich der Ester rein erhalten." Die Behauptung, dafs Zimmermann das Betaïn erhalten und beschrieben hat, ist, wie ich oben ausgeführt, unzutreffend. Hingegen stimmen meine Beobachtungen über die Einwirkung von Chloressigsäureester auf Dimethylanilin überein mit denen Silbersteins, insofern als ich bei Ausführung dieses Versuches nur ganz geringe Mengen von ätherunlöslichem Reaktionsprodukt konstatieren konnte. Was hingegen Silberstein meint, wenn er durch Äther daraus den freien Ester rein isoliert, ist unklar. Vermutlich hat er das in Spuren gebildete Produkt das Esterbetaïnsalz



mit Äther rein isoliert, da er letzteres auf sein Verhalten beim Erhitzen mit Salzsäure untersucht hat.

Jodmethylat des Methylphenylglycinmethylesters.



Der Ester (2,2 g) reagiert mit Jodmethyl sofort in der Kälte und bildet nach zwei Tagen 1,2 g Jodmethylat (d. i. 30 % der Theorie). Ähnlich wie das von G. Wedekind[1]) beschriebene Äthylesterderivat kristallisiert die Methylverbindung in silberglänzenden Blättchen, die sich in Wasser und heifsem Alkohol leicht, in kaltem Alkohol schwer lösen und bei 98—99° schmelzen.

Analyse: 0,1057 g Substanz gaben: 0,0768 g AgJ

Berechnet für: $C_{10}H_{16}O_2NJ$:	Gefunden:
J = 39,51 %	39,26 %

1) Ann. d. Chemie 318, 199 (1901).

Die folgenden Tabellen mögen die Beziehungen zwischen allen bisher untersuchten Betaïnen und isomeren Aminosäureestern überblicken lassen.

Tabelle I.

Zersetzungspunkt	Betaïn	Reaktion	Ester	Siedepunkt
293°	α-Trimethylbetaïn	⇄	α-Dimethylamidoessigsäuremethylester	135° corr.
210°	α-Triäthylbetaïn	→	α-Diäthylamidoessigsäureäthylester	177° corr.
230—31°	α-Dimethyläthylbetaïn	→	α-Methyläthylaminoessigsäuremethylester	151—52° corr.
		⇢	α-Dimethylamidoessigsäureäthylester	149—50° corr.
214°	α-Methyldiäthylbetaïn	⇄	α-Diäthylamidoessigsäuremethylester	163,5° corr.
126°	β-Trimethylpropiobetaïn	←	β-Dimethylamidopropionsäuremethylester	154,5° corr.
238°	γ-Trimethylbutyrobetaïn	⇠	γ-Dimethylamidobuttersäuremethylester	171,5—73° corr.
228°	δ-Trimethylvalerobetaïn	→	δ-Dimethylamidovaleriansäuremethylester	186—89° uncorr.
270°	o-Trimethylbenzbetaïn	→	o-Dimethylamidobenzoësäuremethylester	245—46° uncorr.
237—28°	m-Trimethylbenzbetaïn	→	m-Dimethylamidobenzoësäuremethylester	270° uncorr.
250°	p-Trimethylbenzbetaïn	→	p-Dimethylamidobenzoësäuremethylester	304—5° uncorr.
162—63°	Dimethylphenylbetaïn	→	Phenylmethylglycocollmethylester	(über 250° 10mm Druck 140°)
?	Trimethylanisbetaïn	→	Dimethylamidoanissäuremethylester	288° uncorr.

Anmerkung. Die punktierten Pfeile deuten an, dafs die entstandenen Spaltungsprodukte auf den Verlauf in dieser Richtung schliefsen lassen.

Beziehungen einiger Betaïne zu anderen Umwandlungsprodukten.

Tabelle II.

	Betaïn	Reaktion	Umwandlungsprodukt	
1.	β-Trimethylpropiobetaïn	→	Acrylsaures Trimethylammonium	
2.	γ-Trimethylbutyrobetaïn	→	γ-Butyrolacton u. Trimethylamin	
3.	δ-Trimethylvalerobetaïn	→	δ-Valerolacton u. Trimethylamin (Nebenreaktion)	

5. Kapitel.

Verhalten der Betaïne gegen Natriumamalgam[1]).

Theoretisches.

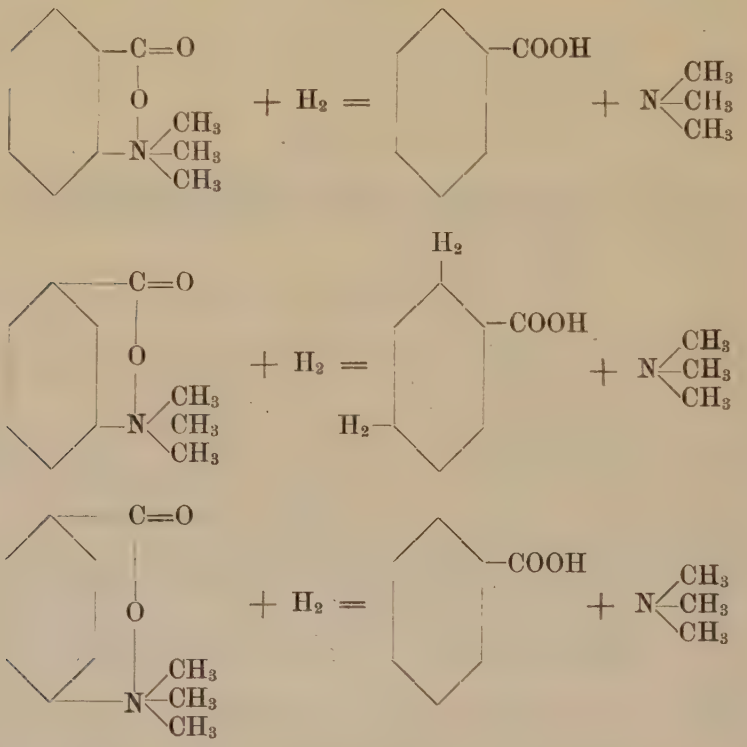
Ich habe im vorigen Kapitel gezeigt, dafs die aromatischen Betaïne in ihrem Verhalten in der Hitze unbeeinflufst bleiben von der jeweiligen Stellung des Carboxyls zur basischen Gruppe. o-, p-, m-Betaïne (entsprechend β-, γ- und δ-Verbindung) zeigen nicht wie die quaternären Derivate von Aminosäuren der Fettreihe verschiedene, charakteristische Reaktionen in der Hitze. Der Einfluſs des sauren Substituenten auf den basischen macht sich bei den aromatischen Körpern vielmehr nur beim Vergleich der tertiären Verbindung geltend und ich konnte einige interessante Unterschiede zwischen dem o-Derivat einerseits und den p- und m-Derivaten andererseits konstatieren.

Einen höchst charakteristischen Unterschied zwischen aliphatischen und aromatischen Betaïnen beobachtete ich bei der langsame Einwirkung von naszierendem Wasserstoff. Die erschöpfend alkylierten Verbindungen der fetten Aminosäuren erleiden selbst in siedender Lösung keine Veränderung beim Behandeln mit Natriumamalgam und zwar gilt dies für α-, β-, γ- und δ-Betaïne; ich unterwarf der Prüfung Acetobetaïne (das typische Betaïn und Triäthylbetaïn), β-Trimethylpropiobetaïn, γ-Trimethylbutyrobetaïn und δ-Trimethylvalerobetaïn. Nur scheinbar macht eine Ausnahme unter diesen das β-Propiobetaïn, indem es, wie schon früher erwähnt, durch Erwärmen mit Ätzalkalien — auch ohne Reduktionsmittel — in Acrylsäure und Trimethylamin gespalten wird. In der Kälte ist jedoch auch dieses Betaïn kaum merklich unbeständig gegen Amalgam.

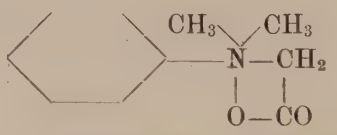
---

1) R. Willstätter und W. Kahn, Ber. 37, 1858 (1904).

Im Gegensatz hierzu werden die drei Benzbetaïne schon in kalter Lösung durch Natriumamalgam quantitativ in Trimethylamin und Benzoësäure gespalten, entsprechend der Gleichung:



Ohne Einfluſs auf diese Eliminierung der Ammoniumgruppe ist die Stellung der Carboxylgruppe, sofern sie nur aromatisch gebunden ist. Vergleich man aber mit den Trialkylaminobenzoësäuren ein am Stickstoff phenyliertes Acetobetaïn, wie das oben beschiebene Dimethylphenylglycocoll von der Formel:



so findet man, daſs Natriumamalgam geradesowenig darauf einwirkt, wie auf die rein aliphatischen Analogen.

Im Gegensatz zu den Benzbetaïnen werden die entsprechenden, primären, sekundären und tertiären Amidocarbonsäuren durch das Reduktionsmittel selbst in siedender Lösung nicht gespalten.

Diese Tatsache beweist, dafs der Übergang der tertiären Verbindungen in die erschöpfend alkylierten eine gleichzeitige Lockerung des basischen Substituenten vom Benzolkern bedingt.

Eine Ausnahme im Verhalten der Amidosäuren bildet die Dimethylanthranilsäure. Jedoch hat diese Beobachtung keinen weiteren Belang für die erwähnten theoretischen Betrachtungen, da die Abspaltung von Dimethylamin dabei nur eine ganz untergeordnete Rolle spielt und die Reaktion scheinbar auf einer Veränderung der Carboxylgruppe beruht.

Neben der Abspaltung von Amin trat bei den o- und p-Benzbetaïnen Benzoësäure auf. Benzoësäure läfst sich bekanntlich leicht mit Hilfe von Natriumamalgam hydrieren. Es ist daher nicht auffallend, dafs das Reduktionsprodukt von o- und p-Benzbetaïn durch ungesättigte Hydrobenzoësäure verunreinigt war und erst nach mehrmaligem Umkristallisieren reine Benzoësäure darstellte.

Allein bei der Reduktion des m-Benzbetaïns handelt es sich nicht um Beimengung von hydrierter Säure, sondern das Produkt zeigte die Eigenschaften der von A. Eichengrün[1]) und A. Einhorn[2]) beschriebenen Dihydrobenzoësäure.

Experimentelles.

1. o-Benzbetaïn und Natriumamalgam.

Die Einwirkung von Natriumamalgam auf das Betaïn beginnt in der Kälte sofort unter Abspaltung von Trimethylamin und es bedarf zum quantitativen Verlauf der Reaktion reichlich des fünffachen der berechneten Menge des Reduktionsmittels, das in einzelnen Portionen zur nicht zu verdünnten wässerigen Lösung des Betaïns gegeben wird. Das entweichende Amin wird in zwei mit einander luftdicht verbundenen und mit verdünnter Salzsäure beschickten Vorlagen quantitativ absorbiert. Während des ganzen Versuchs trat keine merkliche Erwärmung ein.

1) Ber. 23, 2886 (1890).

2) A. Einhorn, Ber. 26, 455 (1893).

2,015 g ($^1/_2$ Mol.-Gew.) kristallwasserhaltiges Betaïn wurde in 30—40 ccm Wasser gelöst und allmählich 65 g Natriumamalgam hinzugefügt. Nach eintägigem Stehen war die Reaktion beendet, worauf die alkalische Lösung mit Salzsäure vorsichtig angesäuert und mit der vorgelegten Flüssigkeit einige Male ausgeäthert wurde. Die gebildete Benzoësäure ging hierbei in Lösung und blieb nach dem Abdunsten des Lösungsmittels als kristallisierte Verbindung vom Smp. 116—117° zurück, die infolge kleiner Mengen von Verunreinigung Permanganat reduzierte; das aus Wasser und Alkohol mehrmals umkristallisierte Produkt zeigte keine reduzierenden Eigenschaften mehr. Erhalten wurden auf diese Weise 1,25 g Benzoësäure anstatt 1,30 g der berechneten theoretischen Menge.

Nach dem Umkristallisieren zeigte die Substanz alle Eigenschaften der reinen Benzoësäure. Smp. 122—123° (Angabe in Literatur 124,5°).

Die von dem ätherischen Extrakt abgehobene wässerige Lösung dampfte ich auf dem Wasserbade ein, nahm noch anhaftende freie Salzsäure mittelst Ätznatron weg und zog den vollkommen trockenen Rückstand mit absolutem Alkohol aus. Nach dem Abdunsten desselben erhielt ich 0,95 g salzsaures Trimethylamin entsprechend der berechneten Ausbeute von 1,03 g. Das Salz war vollkommen rein und zeigte die charakteristischen Fällungen der Base mit Gold- und Platinchlorid. Das schwer lösliche Chloraurat besafs übereinstimmend mit den Literaturangaben[1]) den Zersetzungspunkt 237° und das leicht lösliche Chlorplatinat schied sich beim Versetzen der konzentrierten wässerigen Lösung desselben ausgiebig aus.

Analyse:

0,1087 g Substanz gaben: 0,0400 g Pt

Berechnet für $C_6H_{20}Cl_6Pt$:	Gefunden:
Pt = 36,91 %	36,80 %

2. m-Trimethylbenzbetaïn und Natriumamalgam.

1,972 g m-Benzbetaïn zerfielen bei der nämlichen Arbeitsweise quantitativ in 1,17 g Dihydrobenzoësäure (theor. Ausbeute 1,24 g) und 0,85 g Trimethylaminsalz (berechnet 0,95 g). Letzteres ergab ebenfalls die erwähnten charakteristischen Fällungen.

Die Hydrobenzoësäure ist in Wasser sehr schwer löslich und stimmte in ihrem Verhalten genau mit der von Einhorn beschriebenen Säure überein. Das Produkt wurde in siedendem Petroläther gelöst,

1) R. Willstätter, Ber. 28, 3288; 35, 613, 618.

von einigen Flocken abgegossen und über Paraffin aufgestellt. Die auf Ton abgepreſsten, weiſsen Kristalle begannen bei 85° zusammenzusintern und schmolzen beim langsamen Weitererhitzen bei 93° (Literaturangabe 94—95°). Sie reduzierte Permanganat, sowie ammoniakalische Silberlösung und gab zum Unterschied der Benzoësäure ein grünes Kupfersalz.

3. p-Trimethylbenzbetaïn und Amalgam.

0,9 g Betaïn zerlegte sich unter den nämlichen Bedingungen in 0,55 g Benzoësäure (Theorie 0,62 g) und 0,42 g salzsaures Trimethylamin (berechnet 0,48 g).

Die Säure, die in rohem Zustand bei 93° schmolz und Permanganatlösung reduziert, erhielt nach öfterem Umkristallisieren den wahren Schmelzpunkt der Benzoësäure 123° und zeigte keine reduzierenden Eigenschaften mehr.

Das Amin wurde in bekannter Weise identificiert.

4. Dimethylphenylbetaïn und Amalgam.

Ganz reines Betaïn wird weder in der Kälte noch in der Wärme gespalten; nach dem Verbrauch des Amalgams säuerte ich die Lösung mit Salzsäure an, filtrierte, dampfte ein und extrahierte den vollkommen trockenen Rückstand mit absolutem Alkohol. Beim Abdunsten des Lösungsmittels erhielt ich das Betaïn als reines, salzsaures Salz in der nahezu quantitativen Menge wieder zurück, das mit Hilfe des charakteristischen Platinats identificiert wurde.

Alle aliphatischen Betaïne, die ich untersuchte, das Trimethylbetaïn und Triäthylbetaïn, β-Propiobetaïn, γ-Butyrobetaïn, δ-Valerobetaïn bleiben unangegriffen, wobei zu erwähnen ist, dafs das β-Betaïn natürlich in der Hitze gespalten wird, da es beim Kochen mit Alkali in wässeriger Lösung, wie früher erwähnt, sein Amin abgibt.

Ebenso verändern sich die entsprechenden, sekundären und tertiären aromatischen Aminocarbonsäuren nicht, selbst nicht beim langen Erwärmen mit dem Reduktionsmittel. Nur die Dimethylanthranilsäure reagiert und zwar beginnt die Einwirkung in der Kälte langsam, wird in der Hitze etwas lebhafter.

5. Dimethylanthranilsäure und Amalgam.

1,237 g Säure und 50 g Amalgam spalteten bei längerem Erhitzen 0,1 g Benzoësäure (Theorie 0,95 g) ab, die an ihrem Smp. 123° erkannt wurde.

Die von dem ätherischen Extrakt abgehobene salzsaure Lösung wird wie bei den vorigen Versuchen vollkommen trocken mit Alkohol ausgelaugt, wobei 1,3 g Substanz (ber. 0,7 g) in Lösung gingen. Mit Chloroform konnte ich diesem Produkt 0,07 g sekundäres Aminsalz entziehen, welches mit Pikrinsäure das charakteristische, schwer lösliche Dimethylaminpikrat vom Smp. 155—156° lieferte.

Bei mittlerer Temperatur trübt sich die Flüssigkeit milchig, spaltet nur sehr geringe Mengen Amin dabei ab, anscheinend durch schwache Reduktion der Carboxylgruppe verursacht.

Anhang.

Verhalten des Chlordimethylamins gegen Silber und gegen Trimethylamin.

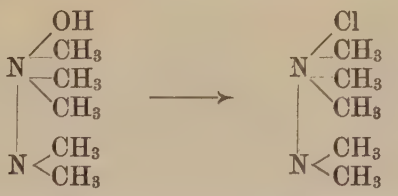
Theoretisches.

Die folgenden Versuche führte ich in der Absicht aus, das bei der Fäulnis von Fleisch und Fischen entstehende Neuridin auf synthetischem Wege darzustellen.

Für dasselbe vermutete Brieger[1]) die empirische Zusammensetzung $C_5H_{14}N_2$ und betrachtete es als Isomeres des Kadaverims des Pentamethylendiamins von der Konstitution:

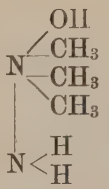
$$NH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . NH_2.$$

Da Brieger nun weiterhin angibt, dafs dieser Körper beim Erhitzen mit Alkali gleiche Teile Tri- und Dimethylamin abspaltet so schien es mir möglich, dafs dem Salze nicht ein Diaminoparaffin als Base zu Grunde liege, sondern ein Azoniumderivat von folgender Konstitution:



welches unter Wasserabspaltung mit Salzsäure das Chlorid oben erwähnter empirischer Zusammensetzung liefert.

Mit dem Studium methylierter Hydrazine beschäftigten sich C. Harries und T. Haga[2]), welche vergeblich versuchten, dafs Trimethylazoniumhydroxyd

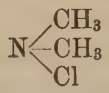


1) Brieger, Über Ptomaïne.
2) Ber. 31, 58.

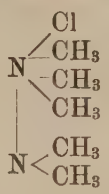
weiter zu alkylieren. Dies wirkt lediglich verseifend auf Jodmethyl und man erhält das Jodmethylat des Dimethylhydrazins, welches beim weiteren Behandeln mit dem Alkylierungsmittel selbst beim Erwärmen auf 110° kaum eine Veränderung erleidet. Erst beim sechsstündigen Erhitzen im Rohr auf 125–130° fand eine Reaktion statt, allerdings in anderem Sinne, wie erhofft: Abspaltung von Tetramethylammoniumjodid.

Hierbei möchte ich erwähnen, daſs selbst das weit heftiger wirkende Methylierungsmittel, das Dimethylsulfat, nach einem von Herrn Prof. Willstätter mir mitgeteilten Versuch, nicht weiter methylierend zu wirken vermag.

Ich hoffte nun durch Einwirkung von molekularem Silber auf das von A. Berg[1]) beschriebene Chlordimethylamin:



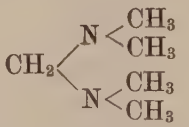
das tetramethylierte Hydrazin $N(CH_3)_2-N(CH_3)_2$ und durch Anlagerung von Chlormethyl hieraus den gewünschten Körper:



zu erhalten.

Die beabsichtige Synthese gelang mir nicht, doch war das Resultat des Versuches trotzdem höchst merkwürdig und interessant. Nach vielen vergeblichen Bemühungen konnte ich schliefslich neben salzsaurem Dimethylamin als Nebenprodukt die Bildung einer nicht zu erwartenden Diaminbase einwandfrei nachweisen und letztere in analysenreinem Zustand isolieren.

In einer Arbeit tituliert „sur les dérivés alcoylés de l'alcool amidomethylenique“ beschreibt Henry[2]) eine aus Formaldehyd und Dimethylamin dargestellte Base, das Tetramethylmethylendiamin von der Konstitution:

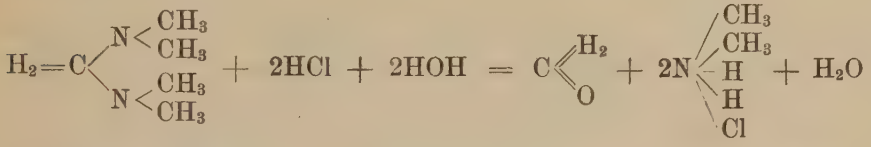


1) Ann. d. Chim. 3, 319 (1894).

2) Bull. ac. roy. belg. 3me serie tome XXVI No. 8 (1893), Ber. 26, Ref. 934; Bull. ac. roy. belg. (3) XXIX 23–38.

als eine farblose Flüssigkeit, die einen stark stechenden, an Formaldehyd und Ammoniak erinnernden Geruch besitzt und bei 85° unter gewöhnlichem Druck siedet.

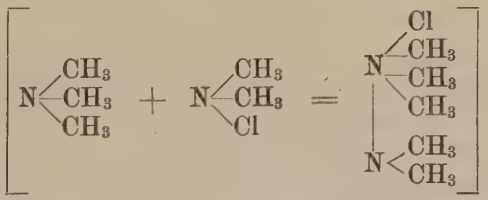
Mit dieser Beschreibung stimmt die bei obigem Versuch aufgetretene Base vollkommen überein; aufserdem sprach für die Identität beider Körper sowohl die Analyse wie eine von mir gefundene Spaltung der Base mit Salzsäure in Formaldehyd und salzsaures Dimethylamin:



Bei diesem Vorgang entstand quantitativ die berechnete Menge Dimethylaminsalz, die zufolge obiger Gleichung gebildet werden mufste.

Bis jetzt sind die experimentellen Ergebnisse noch nicht ausreichend, um den Verlauf der Reaktion bei der Einwirkung des Silbers auf Chlordimethylamin hinlänglich zu erklären.

Die fernerhin beabsichtigte Addition von Trimethylamin und Chlordimethylamin im Sinne folgenden Schemas:

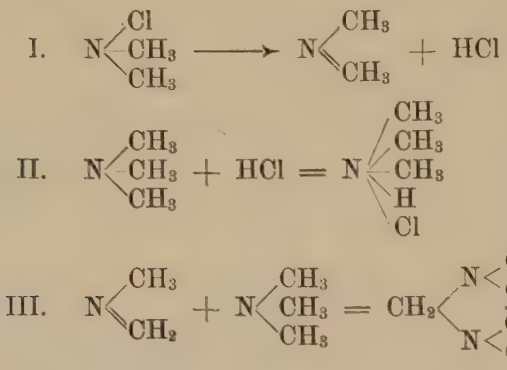


zeigte ebenfalls ein unerwartetes Ergebnis. Neben salzsaurem Trimethylamin, das ich mittelst seines charakteristischen Golddoppelsalzes identificierte, wurde hier eine Base gebildet, welche denselben stechenden Geruch des erwähnten Tetramethylmethylendiamins besafs.

Kondensiertes Trimethylamin und Chlordimethylamin wurden im Einschmelzrohr unter Ausschlufs von Wasser gemengt. Es begann schon in der Kälte Einwirkung, die sich durch Abscheidung einzelner Kristallblättchen bemerkbar machte. Ein Maximum der Ausscheidung wurde nach vier Stunden langem Erwärmen auf 50—60° erzielt. Zur Isolierung des gebildeten Trimethylaminsalzes mufste ich den Röhreninhalt mit Äther verdünnen und die Kristalle abfiltrieren. Die Base ging hierbei in den Äther und konnte von dem Lösungsmittel

durch Fraktionierung nicht mehr getrennt werden. Ich mufste deshalb auf die sichere Identificierung der Base verzichten.

Die Bildung des Tetramethylmethylendiamins stände im Einklang mit der Entstehung des Trimethylaminsalzes, wenn man sich die Reaktion in folgenden Phasen verlaufend denkt:



Das in Phase I auftretende Methylenmethylamin ist eine ebenfalls von Henry aus Formalhedyd und Monomethylamin dargestellte Base und wird zufolge neueren Molekulargewichtsbestimmungen als trimolekulare Verbindung aufgefafst. Das Methylenmethylamin ist eine bei 166° unzersetzt destillierbare Flüssigkeit von schwachem Geruch, mit Äther mischbar und von diesem Lösungsmittel durch Fraktionierung zu trennen. Mit diesem Körper ist demnach die in obigem Versuch gebildete Base nicht identisch. Andererseits erwähnt Henry die heftige Reaktionsfähigkeit des Methylenmethylamins gegenüber Ammoniak, was mit der Annahme der Phase III ebenfalls leicht in Einklang zu bringen ist.

Bei Anwendung molekularer Mengen von Trimethylamin und Chlordimethylamin müfste nach obigem Schema $^1/_2$ Mol.-Gew. salzsaures Dimethylamin entstehen; auch dies entspricht den experimentellen Befunden.

Ein anderer Weg zur Gewinnung des Tetramethylhydrazins würde sich eröffnen, wenn es gelänge, Natriumdimethylamid darzustellen, was mir bis jetzt noch nicht geglückt. Man bekäme das gewünschte Derivat vielleicht hieraus durch Einwirkung von Jod analog der Darstellungsweise des Tetraphenylhydrazins[1]).

1) Chattaway u. Ingle, Soc. chem. 67, 1091.

Experimentelles.

Das zu den folgenden Versuchen verwandte Chlordimethylamin ist zuerst von A. Berg[1]) dargestellt und beschrieben worden.

Man trägt in eine möglichst konzentrierte Lösung von Natriumhypochlorit, deren Bereitung Berg auf sehr umständliche Weise beschreibt, die berechnete Menge (1 Mol.) Amin in salzsaurer Form ein. Natriumhypochlorit ist auf sehr bequeme Art nach der Vorschrift von Graebe erhältlich, nämlich durch Zutropfen von konzentrierter Salzsäure zur abgewogenen Menge festen Kaliumpermanganats. Eine berechnete Menge Chlor, die mit Ätznatron (1 Chlor : 1 Natr.) eine neutrale Hypochloritlösung liefert, läfst sich so quantitativ darstellen.

Für die Darstellung einer Mol.-Gew. Chlordimethylamin sind erforderlich 1 Mol.-Gew. Natriumhypochlorit:

I. $Cl_2 + 2NaOH = NaOCl + NaCl + H_2O$

70.90 80

II. $(CH_3)_2NHCl + NaOCl = (CH_3)_2NCl + NaCl + H_2O$

81.45 79.55

Bei Verarbeitung $^1/_5$ Mol.-Gew. wurden demnach 14,18 g Chlor und 13 g Permanganat benötigt. Das aus letzterem mit Salzsäure vom spez. Gew. 1,17 entwickelte Chlorgas wurde in eine Lösung von 16 g reinem 100 proc. Ätznatron und ca. 60—70 ccm Wasser geleitet, die so quantitativ erhaltene Hypochloritlösung sofort unter guter Eiskühlung und bei geschlossenem Gefäfs allmählich mit der berechneten Menge 16,30 g salzsaurem Dimethylamin versetzt. Bei möglichst raschem Arbeiten und Einhalten dieser von mir erprobten Bedingungen erzielte ich gute Ausbeuten, bis zu 80 % der theoretischen Menge des Rohproduktes, welches im kleinen Scheidetrichter abgehoben, mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 5) gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und destilliert wurde. Siedepunkt 40—41°.

I. Einwirkung von Chlordimethylamin auf Trimethylamin.

5,5 g (d. i. 8 ccm kondensiertes) trocknes Trimethylamin wurde unter starker Eiskühlung in ein Einschmelzrohr, das 6,5 g Chlor-

1) Ann. d. Chim. 3, 319 (1894).

dimethylamin enthielt, geleitet. Während dieser Operation, wie auch beim nachherigen Schliefsen der Röhre, mufste der Zutritt von Feuchtigkeit aufs peinlichste vermieden werden. Schon in der Kälte begann die Ausscheidung eines weifsen, kristallisierten Produktes, deren Menge sich beim vierstündigen Erhitzen im Wasserbad auf 50—60° beträchtlich vermehrte. Der Körper wurde durch Filtration, Nachspülen und Waschen mit trockenem Äther isoliert. Ausbeute 3,5 g.

Smp. 273° (Literaturangabe 271—275°), die leichte Löslichkeit in Wasser, sowie das charakteristische Golddoppelsalz sprechen für die Identität mit dem salzsauren Trimethylamin.

Analyse:

0,2327 g Substanz gaben: 0,3384 g AgCl

Berechnet für $N(CH_3)_3Cl.N(CH_3)_2$:	für $N(CH_3)_3HCl$:
Cl = 25,56 %	37,08 %

Gefunden:

Cl = 35,96 %

Das charakteristische Chloraurat zeigte den genauen Smp. 237° und gab den genauen analytischen Goldgehalt an.

Analyse:

0,2187 g Substanz gaben: 0,1079 g Au

Berechnet für $N(CH_3)_3HCl_4Au$:	Gefunden:
Au = 49,41 %	49,33 %

II. Einwirkung von molekularem Silber auf Chlordimethylamin.

Chlordimethylamin und molekulares Silber wirken in unverdünntem Zustand bei Verarbeitung gröfserer Quantitäten unter heftiger Selbsterwärmung explosionsartig aufeinander ein, so dafs zur Mäfsigung der Reaktion entweder das Chloramin tropfenweise unter guter Kühlung eingetragen oder in ätherischer Verdünnung gearbeitet werden mufs. Die letztere Arbeitsweise bietet experimentelle Schwierigkeiten, da die entstehende Base durch Fraktionierung vom Lösungsmittel nicht zu trennen ist.

Der Apparat, der beim Arbeiten ohne Verdünnungsmittel zur Anwendung kam, war einfach folgender:

Ich verband einen starken, dickwandigen Kolben, der die benötigte Menge molekulares Silber enthielt, mit einem Ansatzrohr, welches zum Tragen eines Rückflufskühlers und eines Tropftrichters bestimmt war. 17 g reines, vollständig trockenes Chlordimethylamin liefs ich nun tropfenweise in den Kolben fliefsen, wobei ich durch zeitweise Kühlung dafür Sorge trug, dafs die Selbsterwärmung nicht

zu stark wurde. Diese Operation verlangte ungefähr 2—3 Stunden, worauf ich das Reaktionsgemisch noch eine Stunde lang in der Schüttelmaschine innig sich vermischen liefs.

Alsdann destillierte ich direkt aus dem das Reaktionsprodukt enthaltenden Kolben bei einer Ölbadtemperatur von 80—130° 4,5 g eines stechenden, riechenden Öles, das noch zweimal fraktioniert bei 80—81° (uncorr.) konstant destillierte. Es stimmt überein mit dem Tetramethylmethylendiamin, welches Henry aus Formaldehyd und Dimethylamin darstellte.

Analysen: 0,1885 g Substanz gaben: 0,4047 g CO_2 und 0,2306 g H_2O
0,1885 g „ „ 26,8 ccm N bei 9,5° und 728 mm

Berechnet für: $N<\frac{CH_3}{CH_3}-N<\frac{CH_3}{CH_3}$	oder für: $N<\frac{CH_3}{H}-CH_2-N<\frac{CH_3}{CH_3}$
C = 54,42 %	54,42 %
H = 13,74 %	13,74 %
N = 31,84 %	31,84 %

Berechnet für: $N<\frac{CH_3}{CH_3}.CH_2.N<\frac{CH_3}{CH_3}$	Gefunden:
C = 58,70 %	58,55 %
H = 13,83 %	13,72 %
N = 27,46 %	27,30 %
99,99 %	99,57 %

Bei der Spaltung des Tetramethylmethylendiamins mit konzentrierter Salzsäure erhielt ich neben Formaldehyd in quantitativer Ausbeute die theoretisch berechnete Menge salzsaures Dimethylamin.

0,75 g Base wird mit 2 Mol.-Gew. d. i. 18 ccm konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade eingedampft und hinterläfst eine berechnete Menge 1,15 g Dimethylaminsalz. Die vollkommene Löslichkeit desselben in Chloroform bewies die Abwesenheit primären Salzes. Zur weiteren Charakterisierung wurde das entstandene Amin mittelst Benzolsulfochlorid in das entsprechende Benzolsulfondimethylamid [1]) übergeführt. Smp 47—48°.

Analyse: 0,1994 g Substanz gaben: 0,3811 g CO_2 und 0,1102 g H_2O

Berechnet für $C_6H_5SO_2N(CH_3)_2$:	Gefunden:
C = 51,83 %	52,12 %
H = 6,14 %	5,98 %

1) Hinsberg, Ber. 23, 2962 (1890); Beilstein II. 115; van Romburg, Rec. trad. Pays-Bas 3, 8.

Mit Jodmethyl[1]) gab die Base ein Jodmethylat, das nach dem Umkristallisieren aus H_2O als reines Tetramethylammoniumjodid erkannt wurde.

5,4711 g H_2O lösen bei 14,5° 0,2168 g Jodid d. i. 3,9 g in 100 g H_2O.

Vergleichspräp.: 2,4159 g H_2O lösen 0,0893 g bei 14° d. i. 3,6 g in 100 g H_2O.

Analysen:

0,2159 Substanz gaben: 0,2508 g AgJ

0,2357 „ „ : 15,2 ccm N bei 12° und 715 mm

Berechnet für $N(CH_3)_4J$:	Gefunden:
N = 6,99 %	7,19 %
J = 63,10 %	62,77 %

Mit alkoholischer Pikrinsäure gibt die Base das Pikrat des Dimethylamins vom Smp. 155—156°.

Den Silberrückständen konnte durch Ammoniak Halogensilber entzogen werden, aufserdem enthielten sie beträchtliche Mengen (ca. 5 g) salzsaures Dimethylamin, welches mit Chloroform extrahiert und ebenfalls als Benzolsulfondimethylamid vom Smp. 47° identificiert wurde.

Ein Analogon für diesen Versuch zu finden, gelang mir nicht. Das Chlordiäthylamin ist ein sehr unbeständiger Körper und zersetzt sich in Berührung mit Silber rapid; dabei wird ein fester Klumpen von Silberverbindungen gebildet, woraus ich noch keine einheitliche Verbindung isolieren konnte.

1) Einen analogen Zerfall hat schon Ehrenberg [Journ. pr. Chemie (2) 36, 117] beim Tetraäthylmethylendiamin beobachtet, welches nach seinen Angaben beim Kochen mit Jodäthyl Tetraäthylammoniumjodid bildet.